

Essai d'exploration des fonctions hépatiques et rénales par l'épreuve de l'Arginine



(Travail de la Clinique Médicale du Professeur OLMER)

THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Marseille

LE 22 JANVIER 1940

PAR

Guy LAMOUREUX

Externe des Hôpitaux

Né le 2 Février 1914 à St-Jean-d'Angély (Charente Inférieure)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM OLMER
J. MONGES
J. BRAHIC
ARNOUX

Président

Assesseurs

Imprimerie M. Leconte
98, Cours Lieutaud
Marseille
1940

Essai d'exploration des fonctions
hépatiques et rénales
par l'épreuve de l'Arginine





Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

No

Essai d'exploration des fonctions
hépatiques et rénales
par l'épreuve de l'Arginine

(Travail de la Clinique Médicale du Professeur OLMER)

THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Marseille

LE 22 JANVIER 1940

PAR

Guy LAMOUREUX

Externe des Hôpitaux

Né le 2 Février 1914 à St-Jean-d'Angély (Charente Inférieure)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM OLMER
J. MONGES
J. BRAHIC
ARNOUX

Président

Assesseurs

Imprimerie M. Leconte
98, Cours Lieutaud
Marseille
1940

PERSONNEL DE LA FACULTE MIXTE

DE

MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : Lucien CORNIL

Assesseur : A. CHEVALLIER

Doyen honoraire : L. IMBERT

Professeurs honoraires : MOITESSIER, CASSOUTE

Chargés de Cours honoraires : TIAN, BRUN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : M^{lle} GEORGE

Professeurs

Anatomie	CORSY
Anatomie pathologique et Pathologie expérimentale.	CORNIL
Bactériologie	ROUSLACROIX
Chimie analytique et hydrologie	RIMATTEI
Chimie médicale	ROCHE
Clinique chirurgicale	FIOLLE
Clinique chirurgicale	BOURDE
Clinique exotique	N***
Clinique des maladies nerveuses	ROGER
Clinique médicale	AUDIBERT
Clinique médicale	OLMER
Clinique médicale	MATTEI
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique obstétricale	VAYSSIÈRE
Clinique ophtalmologique	AUBARET
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	BREMOND
Clinique urologique	CHAUVIN
Histoire naturelle	GABRIEL
Histologie	ROMIEU
Hygiène générale et coloniale	VIOLLE
Médecine légale	MOSINGER
Parasitologie	JOYEUX
Pathologie interne	MONGES
Pharmacodynamie et Matière médicale	F. MERCIER
Pharmacie	VIGNOLI
Physiologie	COTTE
Physique	CHEVALLIER
Thérapeutique	GAUJOUX
Stomatologie (Professeur sans chaire)	BELTRAMI
Physiologie (Professeur sans chaire)	MALMEJAC

Chargé de cours

Clinique dermatologique VIGNE



Agrégés en exercice

MM. PIERI
JAYLE
MOIROUD
CARCASSONNE
BERTHIER
POINSO
DUBOULOZ
SAUTET
BALANSARD
BRAHIC
FIGARELLA

MM. SALMON
ARNOUX
DELPHAUT
PAILLAS
IMBERT
AUDIER
CHOSSON
DOR
RECORDIER

Chargés des fonctions d'agrégé

Chimie médicale DERRIEN

Chargés de Cours complémentaire

<i>Anatomie descriptive et topographique</i>	SALMON
<i>Chimie minérale</i>	ARNOUX
<i>Médecine du travail</i>	PERIOT
<i>Médecine opératoire</i>	DOR
<i>Microbiologie</i>	QUINTARET
<i>Obstétrique</i>	CHOSSON
<i>Pharmacie chimique</i>	DELPHAUT
<i>Psychiatrie</i>	ALLIEZ
<i>Toxicologie</i>	GUILLOT

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Mort au champ d'honneur

A MA MERE

A MA GRAND'MERE ROUX

A MES GRANDS-PARENTS

A MA TANTE M^{me} BRUN.

A MON ONCLE F. BRUN.

A MES COUSINES

AU Dr P. LATIL.

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur D. OLMER

qui me fait le grand honneur de présider mon jury de thèse, qui m'a guidé au cours de mes études et m'a témoigné la plus bienveillante attention. En témoignage de respectueuse admiration et de profond attachement

A Monsieur le Professeur Jules MONGES
Professeur de Pathologie Interne
Médecin des Hôpitaux

En reconnaissance de son précieux
enseignement.

A Monsieur le Docteur Jean BRAHIC
Professeur Agrégé à la Faculté
Médecin des Hôpitaux

Profond témoignage de gratitude.

A Monsieur le Docteur ARNOUX
Agrégé, Chargé de cours de Chimie minérale

Mes respectueux sentiments de re-
connaissance.

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A MES CAMARADES D'ETUDES

A MES COLLABORATEURS.

Les Amines Biologiques

Etude Générale

Les progrès considérables qui ont été accomplis en chimie biologique depuis une quarantaine d'années ne portent pas seulement sur les constituants des êtres vivants, ils s'étendent également au mécanisme des phénomènes vitaux et par cela même aux multiples synthèses, transformations, ou désintégrations de molécules, se produisant dans les divers processus d'assimilation ou de désassimilation.

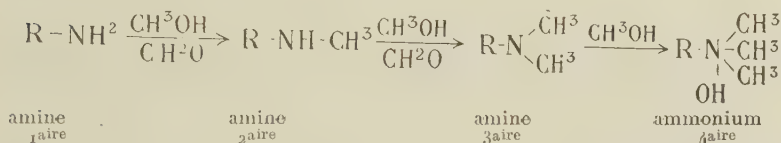
Au début de cette étude, il nous semble indispensable de rappeler l'état actuel de nos connaissances sur les amines biologiques, amines dont l'arginine est une des principales. Nous étudierons tout d'abord la nature et la formation des amines biologiques, ce qui nous permettra de mieux comprendre leur processus de désintégration.

1° FORMATION.

Il nous est apparu que le travail qui résume le mieux nos idées actuelles sur la question est celui de Guggenheim (M) et c'est à lui que nous ferons de larges emprunts dans l'exposé de cette étude complexe.

Comme on le sait, les amines sont des substances azotées, plus ou moins basiques, que l'on doit considérer comme des ammoniacs composés, résultant de la substitution, aux atomes d'hydrogène, de restes d'hydrocarbures monovalents, acycliques ou cycliques. Suivant le nombre d'atomes d'hydrogène remplacés, on obtient des amines primaires, secondaires ou tertiaires, auxquelles on rattache les sels d'ammoniums quaternaires. Ceux-ci prennent naissance quand on substitue quatre résidus de carbures aux atomes d'hydrogène des sels ammoniacaux, atomes qui sont au nombre de quatre, puisque l'azote de ses composés NH_4^+ par exemple, y est pentavalent.

ponible sous la forme d'alcool méthylique ou d'aldéhyde formique. La méthylation à saturation s'effectue selon le schéma suivant :



dans celui-ci l'agent de la méthylation est tantôt l'alcool méthylique, tantôt l'aldéhyde formique. Lorsque c'est ce dernier qui intervient, il y a lieu, comme nous l'avons vu, d'admettre la formation intermédiaire d'une hydramine instable.

On peut trouver des exemples de méthylation progressive parmi les différents groupes d'amines biologiques. On connaît en effet un cas typique de méthylation à saturation dans la formation de la choline.

Dans d'autres cas, comme par exemple, dans ceux de l'adrénaline et la créatinine, la méthylation s'arrête au stade de l'amine secondaire, tandis que dans ceux de l'hordénine et de la triméthylamine, elle continue jusqu'à la formation de l'amine tertiaire. Tous les modes de formation des amines biologiques dont il vient d'être question reposent sur des processus synthétiques. Mais, pour obtenir des corps basiques à partir de molécules azotées de composition plus complexe, la cellule vivante dispose en outre de moyens de dissociation. Parmi ceux-ci l'un des plus simples consiste dans l'hydrolyse des molécules reliées entre elles par des fonctions éther ou amide, et cela selon le schéma suivant :



dans lequel R^+ représente un groupement basique et R^- un radical acide. Dans la molécule complexe avant sa dissociation, les propriétés acide et basique sont pour ainsi dire en équilibre et le corps est amphotère ; mais la séparation hydrolytique du groupe acide libère les propriétés basiques du reste de la molécule. C'est de cette manière que les amines biologiques prennent naissance, lorsque, sous l'influence d'un ferment spécifique, la molécule de lécithine est décom-

posée avec libération d'alcool aminoéthylrique ou de choline, ou encore lorsque les ferments protéolytiques dissocient la molécule d'albumine amphotère et mettent en liberté des acides aminés basiques comme l'arginine, l'histidine ou la lysine.

La séparation des fonctions basiques avec les groupes acides qui les neutralisent ne se réalise pas seulement dans l'hydrolyse de complexes moléculaires, tels que les protéines et les phosphatides ; elle se produit en effet dans les molécules elles-mêmes, lors de la décarboxylation des acides aminés :

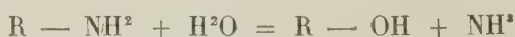


L'amination ou la méthylation d'une molécule aminoïque ne font ressortir qu'incomplètement sa basicité latente, mais celle-ci devient manifeste quand on provoque l'élimination complète du groupe carboxyle. C'est même là un procédé hors de pair pour obtenir les amines biologiques.

Ce sont surtout les micro-organismes qui possèdent le pouvoir de décarboxyler les acides aminés ; mais l'on retrouve cette propriété chez les aminaux quoique moins prononcée. Jusqu'à présent, on n'a pas réussi à isoler de ferment décarboxylant gardant son action spécifique en dehors de la cellule. La question de savoir à quoi cela tient ne pourra être résolue que par de nouvelles recherches.

2° — DECOMPOSITION

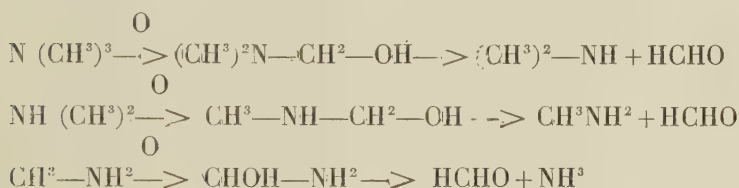
Lors de la décomposition des amines biologiques, on constate les réactions inverses de celles que nous avons mentionné pour leur synthèse ; elles consistent en une séparation de l'ammoniaque et des alcoyles de substitution. Cette dissociation, facile pour les amines primaires, est déjà moins aisée pour les secondaires et devient même difficile pour les tertiaires. Quant à son mécanisme, ici encore on peut l'expliquer de deux manières différentes ; ou bien il se produit une hydrolyse qui scinde l'amine en ammoniaque et en alcool :



ou encore, par entrée d'oxygène dans la molécule, il se forme transitoirement une hydramine qui se décompose ensuite en ammoniacque et en aldéhyde :



Si l'on admet la dernière de ces deux hypothèses, l'élimination du groupe méthyle de la triméthylamine s'effectuerait de la façon suivante :



Les substances exemptes d'azote (alcools ou aldéhydes) formées au cours de cette oxydation, sont brûlées dans l'organisme ou bien sont utilisées à de nouvelles synthèses, ainsi qu'il en est pour l'ammoniacque libéré.

3°) — LES AMINES BIOLOGIQUES CHEZ LES ETRES VIVANTS.

Chez les plantes et les animaux supérieurs, les amines biologiques, lorsqu'elles ne résultent pas d'un processus synthétique se forment le plus souvent par hydrolyse. Dans les molécules protéiques ce sont les groupes protamines qui peuvent donner naissance aux amines biologiques ; en effet, parmi les substances qui forment les protamines, on trouve les bases hexoniques (histidine, arginine, lysine) qui possèdent des propriétés basiques très accentuées. Ces acides aminés basiques jouent un rôle très important dans les phénomènes vitaux. Toutes modifications apportées soit dans leur quantité, soit dans leurs proportions respectives sont d'une grande importance, non seulement pour la nutrition, mais aussi pour d'autres phénomènes physiologiques et pathologiques, au cours desquels la molécule complexe des albumines subit souvent de profondes transformations.

4°) — PLACE OCCUPEE PAR LES DIAMINES DANS LA NATURE.

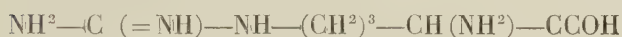
Les diamines n'existent dans la nature qu'en nombre restreint. Cela est dû au fait que la possibilité de leur formation est limitée par le petit nombre d'acides diaminés existant dans l'albumine. Outre la lysine et l'arginine, ainsi que son produit de dissociation, l'ornithine, on n'a pu démontrer jusqu'à présent de façon certaine que l'existence de l'acide diaminotrioxydodécanique dont le produit de décarboxylation, la trioxydécaméthylènediamine n'est pas connu.



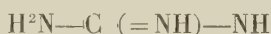
l'Arginine - Généralités

1°) DECOUVERTE. HISTORIQUE.

L'arginine ou acide α amino ϵ guanidino-valérianique



est la plus importante des substances naturelles dont la molécule comporte un groupe guanidique :



ou qui dérive d'une manière évidente des composés de cette nature. Le rôle de premier plan que joue l'arginine dans le métabolisme des albumines est connu surtout par les travaux de Schulze et Steiger à partir de l'extrait de certaines plantes. Elle a été trouvée plus tard par Hedin comme constituant des protéines animales. C'est un acide aminé qui participe à la constitution des albuminoïdes. Dans les protéines ou tout d'abord on ne l'avait pas trouvé, comme par exemple l'élastine (Hedin et Bergh) on a pu démontrer sa présence quand on a apporté suffisamment de soins à sa recherche (Kossel et Kutscher). A côté de ces corps qui en contiennent des quantités minimales, il y a toute une série de protéines animales et végétales dont la teneur en arginine croît jusqu'à atteindre 84 % du poids sec et même 88 % dans la scombrine.

2°) TENEUR EN ARGININE DES PROTEINES.

Le nombre des protéines qui contiennent de l'arginine est considérable. Ce qui a le plus frappé les auteurs dans cette étude, ce sont les variations de la teneur en arginine, qu'ils ont constaté pour une même protéine.

Cela ne résulte pas toujours de différences entre les méthodes de séparation, ni du degré variable de pureté des

albumines employées ; il est possible que des changements dans l'état physiologique des animaux qui ont fourni ces albumines exercent une influence déterminante sur la proportion d'acide amino-guanidino-valérianique.

D'ailleurs, cette variabilité du taux de l'arginine n'est pas sous la seule dépendance des modifications d'ordre physiologique ou pathologique qui surviennent dans la constitution des protéines d'un même organisme ; elle est aussi en relation avec les différences, parfois assez sensibles, qui existent, au point de vue de la composition chimique des albumines d'un tissu donné entre les individus d'une même espèce. Comment en serait-il autrement chez des êtres vivants qui sont sans cesse le siège de phénomènes d'assimilation, et de désassimilation, de destruction et d'édification de molécules protéiques, phénomènes qui, suivant les phases d'existence d'un organisme, varient d'intensité et de nature, de telle manière que tantôt prédominent les processus de désintégration, tantôt ceux de synthèse.

Dans la nature, les exemples abondent de ces transformations de substances albuminoïdes s'accompagnant de modifications plus ou moins importantes du taux de l'arginine tissulaire et circulante. Par exemple, chez les plantes, au cours de la germination, il y a dégradation des albumines de la graine, de haute teneur en arginine en vue de fournir les éléments protidiques nécessaires à la formation des protéines de la jeune plante.

Il est naturel d'admettre que de tels changements dans la constitution des albumines similaires affectent tout d'abord et plus intensément les acides diamminés qui, dans le groupe des aminoïques, sont les plus aptes à entrer en combinaison. Les recherches de Kossel, Schulze et Winterstein sont en faveur de cette hypothèse. A ce propos, il est utile de rappeler également certains travaux de Kossel sur les nucléoprotéides du sperme de divers poissons. Cet auteur a montré, en effet, qu'il existe des termes de passage entre certains protéides dans lesquels l'acide nucléique est faiblement attaché au reste du complexe moléculaire. Cette transformation qui, d'après Kossel, résulterait d'une désintégration des éléments nucléaires de la cellule, s'accompagne d'une diminution de taux des acides monoaminés et d'un accroissement parallèle de la teneur en acides diamminés. Le terme final

de cette métamorphose serait la formation de protamines de formule $A M$ où A représente l'arginine et M la totalité de l'acide monoaminé. Cette formule schématique indique que, dans les protamines, une molécule d'acide monoaminé est liée à deux molécules d'arginine. Cette proportion n'est pas toujours atteinte, cependant elle l'est approximativement chez divers animaux. Lorsque des acides monoaminés ou des acides aminés basiques autres que l'argine participent à la synthèse de tels protéides, on peut observer d'autres rapports entre les divers constituants moléculaires, rapports qu'expriment les schémas suivants :



ou H représente l'hystidine et L la lysine.

Il est intéressant de faire remarquer que le tissu néoplasique, tel qu'il se présente dans les tumeurs malignes, présente une teneur en arginine sensiblement plus élevée que le tissu normal. D'après Kocher, la teneur en arginine serait double dans le tissu hépatique, atteint de métastase. En même temps que l'arginine, la proportion des autres bases hexoniques s'élève. Des observations analogues ont été faites par Drummond et Rosedale. L'albumine du placenta humain est aussi plus riche en arginine que l'albumine des autres organes (Harding et Fort).

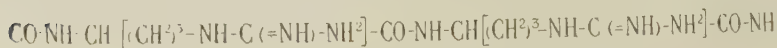
Kossel a constaté une diminution de la teneur du foie en arginine, au cours de l'intoxication phosphorée. Orglmeiter a constaté une légère diminution de la proportion d'arginine dans les muscles, le foie et le sang des oiseaux longuement intoxiqués par l'acide benzoïque ; ceux-ci excrétaient une partie de leur arginine sous forme d'acide ornithurique. Par contre, l'alimentation avec une albumine riche en arginine, telle que la gélatine, ne fait pas augmenter la teneur de l'organisme en arginine.

3° — METABOLISME DE L'ARGININE CHEZ LES ETRES VIVANTS.

Après avoir été étudié, tout d'abord, par Schultze, dans la germination des végétaux, le métabolisme de l'arginine a été l'objet de recherches qui, cette fois, ont porté sur le règne animal. Burnes a examiné comment varie la teneur en argi-

nine des œufs de poule fécondés et couvés ; il a constaté que, pendant les 12 premiers jours, la proportion de guanidine existant dans l'œuf augmente, du 12^e au 14^e se produit une diminution rapide qui se ralentit ensuite jusqu'au 16^e.

Dans la molécule d'albumine, seul le groupe amide sert de liaison à l'arginine, tandis que le groupe guanidine reste libre ; le mode de liaison se faisant ainsi :



Comme le groupe guanidique de l'arginine, pas plus que la guanidine elle-même, ne donne pas lieu à un dégagement d'azote dans les conditions de la méthode de Van Slyke, celle-ci n'est pas applicable au dosage de l'arginine. Ce même groupe guanidique ne réagissant pas, d'après Sorensen, avec l'aldéhyde formique, il en résulte que les protéines riches en arginine et exemptes de lysine ne peuvent pas plus être analysées par le titrage au formol que par le procédé gazométrique de Van Slyke (Kossel).

Chez les végétaux, l'arginine mise en liberté par les processus hydrolytiques peut être aisément mise en évidence, particulièrement pendant la période de germination. Tandis que l'extrait de cotylédon de graines non germées ne contient que très peu ou pas d'albumine, la proportion de cette base augmente de façon importante durant les premières semaines de la germination, surtout lorsque celle-ci s'effectue à l'abri de la lumière. Plus tard, l'arginine mobilisée diminue de nouveau, car elle est utilisée pour la synthèse d'autres acides aminés. On trouve aussi de l'arginine libre dans les organes de réserve, racines et tubercules. Lors de la décomposition de plantes, telle qu'elle se produit dans la terre arable, les bases hexoniques sont mises en liberté et l'on a même pu les isoler de la plupart des sols cultivés.

Dans l'organisme des animaux supérieurs, on ne peut déceler l'arginine libre que bien rarement et dans ce cas, ce n'est guère que dans les organes ou tissus qui sont le siège de néo-formations. On a trouvé de l'arginine dans la rate (Gulewitsch et Jochelsohn). On l'a rencontrée également

dans les exsudats de tumeurs carcinomateuses, ce qui concorde avec la richesse que nous avons déjà mentionnée du tissu néoplasique en arginine. Enfin dans un cas d'empoisonnement par le phosphore, Wohlgemuth a pu isoler des urines une base qu'il a pensé être de l'arginine.

Dans l'organisme des mammifères, les phénomènes d'oxydation et les ferments spécifiques capables de dissocier la molécule d'arginine, interviennent pour détruire tout excès de cet acide aminé, quand des quantités anormales en sont introduites dans la circulation. De même, dans les processus bactériens et autolytiques, l'arginine mise en liberté est si rapidement transformée, qu'on ne peut plus la déceler dans les produits d'autolyse (Winterstein, Winterstein et Thony).

Chez les animaux inférieurs, la faculté de décomposer l'arginine est moins accentuée ; c'est à cette particularité qu'il faut attribuer le fait qu'on trouve de l'arginine libre dans les extraits de ces animaux.

On n'est pas exactement fixé sur la façon dont se constitue la molécule d'arginine ; on ne sait pas non plus si l'organisme animal est capable d'en effectuer la synthèse à partir d'autres substances azotées. En un mot, on ignore encore si cet acide diaminé constitue un élément d'importance vitale devant être, de toute façon, fourni en nature à l'organisme animal. Pour les végétaux, l'intervention d'une telle synthèse est indiscutable. Quant aux processus intimes suivant lesquels elle s'effectue, on en est réduit aux hypothèses. La réversibilité qui caractérise les phénomènes dont la cellule vivante est le siège, permet de supposer que l'arginine peut fort bien se produire à partir de l'ornithine et de l'urée, par un mécanisme inverse de celui par lequel l'arginase la décompose en ces deux corps.

Le fait que l'on n'a pas réussi à réaliser cette transformation « *in vitro* » n'est pas une preuve qu'elle ne se produit pas dans la nature.

L'enchaînement direct des acides aminés n'a pu être obtenu en dehors de la cellule vivante, et pourtant c'est sur lui que repose notre conception actuelle de la constitution des protéiques et de leur formation chez les êtres vivants.



Rôle biologique de l'Arginine

Actuellement, on pense que l'organisme réduit en leurs éléments les matériaux alimentaires, puis reconstitue à leurs dépens des corps complexes qu'il dégradera par la suite, pour donner des déchets qui peuvent ne point rappeler du tout la matière qui fut à leur origine. C'est à partir de cette idée que l'on peut expliquer qu'un organisme rejette plus de purines, plus de corps créatiniques, que ne pourrait le laisser supposer l'usure endo ou exogène d'un matériel purique (Terroine et Mourot, Pariset, Mourot, Meyer et Rose).

1°) DE L'AZOTE PROTIDIQUE AUX DECHETS PROTIDIQUES

Longtemps on a considéré l'urée comme étant le terme final du catabolisme de l'azote ; mais bientôt on vit que si ce produit constitue le produit dominant, il n'est pas le seul corps azoté excrémentitiel.

A un régime ordinaire mixte, dans toutes les espèces animales, l'urine renferme 90 % de son azote à l'état d'urée, et si à un régime bien défini on ajoute des protéines ou des acides aminés, on est amené à constater l'identité des rejets supplémentaires d'azote et d'urée. (Levène et Meyer, Levène et Kober, Lewis, Abderhalden et Terruchi).

Il faut cependant tenir compte de l'importance du rejet urique, très grande, puisque la dépense spécifique est très éloignée, et qui fait que l'on ne saurait faire une comparaison exacte. De l'azote protidique a pu être éliminé sous une autre forme que celle d'urée et n'être pas suffisamment abondant pour déterminer une différence sensible entre l'azote total et l'azote uréique. Mais il n'en est plus de même si les recherches portent sur les variations des autres composés azotés urinaires. On constate alors que cet azote protidique peut très bien ne pas toujours se transformer en urée.

Les degrés de formation d'urée dépendent de la nature de l'acide aminé, des conditions de son utilisation. D'autre part, la désamination est fonction de la structure de l'acide aminé considéré, elle peut être plus ou moins rapide, ce qui explique que la leucine, par exemple, se transforme moins rapidement en urée que l'arginine (Levène et Meyer). Une partie des acides aminés n'est donc pas instantanément désaminée.

Le sang remonte au rein des acides aminés qui n'ont pas encore été transformés, une partie est rejetée en nature, une autre sous forme d'ammoniaque ; mais une autre partie se retrouve dans le sang de la veine rénale et elle ira de nouveau subir la désamination. Or ce n'est pas là la seule possibilité ; Bornstein et Roese, lors d'expériences de perfusion hépatique par le glycocholate, ont constaté l'apparition de monoéthylamine en petites quantités à côté de grandes quantités d'ammoniaque. Ainsi on peut penser que de telles réactions se produisant aux divers stades de l'uréogénèse provoquent la formation d'autres produits que l'urée. Pour

Brand, Harris, Sandberg et Ringer, c'est ainsi que serait formée la créatine. Thompson ne retrouvant pas en urée et ammoniaque tout l'azote de l'arginine, pense que la partie manquante est allée à la créatine.

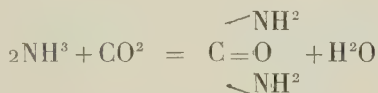
Enfin, comme dit Mourot « si la constitution chimique d'un acide aminé conditionne son aptitude à entrer dans des réactions dont le succès assure à l'organisme son fonctionnement normal, en contre partie, selon les conditions extrinsèques ou intrinsèques qui lui sont faites dans l'organisme qui le transforme, il trouvera des facilités variables à répondre à l'appel de l'une ou de l'autre des réactions auxquelles il peut participer ». Il semble, en effet, que l'âge ait une influence, le jeune ayant besoin de certains acides aminés pour sa croissance. Le sexe, l'activité ou la maturité sexuelle détermineraient l'apparition de certains déchets. Nécessité d'une coopération harmonieuse des divers acides aminés, qui est traduite par la notion de « facteur limitant » des protéines. Ainsi le métabolisme des divers acides aminés est-il réglé par les trois facteurs : de la structure de l'acide aminé considéré, des besoins et possibilités de l'organisme, de la nature de l'alimentation dont il fait partie ».

MECANISME DE L'UREOGENESE.

W. Kneirim et E.-S. Salkowski, les premiers, montrèrent que les sels ammoniacaux sont transformés en urée chez les mammifères. La question devait faire l'objet de recherches portant sur la façon dont l'organisme fait la synthèse de l'urée à partir de l'ammoniaque et du CO^2 . Mais aucune réponse satisfaisante ne fut donnée jusqu'au jour où Krebs et Henseleitt en donnèrent une explication fort élégante. Drechsel pensait, après avoir fait des recherches « in vitro », que la synthèse de l'urée dans l'organisme animal se faisait à partir du carbonate d'ammonium, mais cette hypothèse ne fut pas prouvée. Krebs et Henseleitt remarquant tout d'abord que des coupes de foie d'animaux recevant une nourriture étaient plus aptes à transformer l'ammoniaque en urée, que celle d'animaux maintenus à jeûn depuis 24 à 48 heures, attribuèrent ce phénomène à une diminution provoquée par le jeûne en corps indispensable à l'uréogénèse. L'adjonction de glucose ou de fructose détermine chez l'animal une augmentation de cette aptitude à former de l'urée.

L'adjonction au régime d'ornithine fait disparaître cette différence. Krebs et Henseleitt étudièrent l'influence de nombreux acides aminés : glycocolle, alanine, valine, leucine, cystéine, asparagine, acide glutamique, phénylalanine, tyrosine, putrescine, cadaverine, lysine, créatine, guanidine, choline, tryptophane, histidine ; seul un proche parent de l'ornithine : la citrulline a une action analogue à celle de l'ornithine ; elle augmente la formation d'urée à partir de l'ammoniaque.

L'ornithine joue dans la formation de l'urée le rôle d'un corps intermédiaire, et la synthèse se passerait finalement selon la réaction simple :



Les auteurs ont constaté que l'ornithine ne s'épuisait pas, c'est donc qu'elle est reconstituée ; et ils font jouer un rôle capital à l'arginine qui peut donner de l'ornithine, de l'ammoniaque et du CO^2 . Avec Mlle Mourot, on peut résumer

Si donc on place un sujet au niveau de sa dépense endogène spécifique minima, il fabrique dans ce cas peu d'urée et pas mal d'azote aminé et ammoniacal, et si nous lui donnons d'une part des acides aminés et d'autre part de l'ornithine ou de l'arginine, si la première joue un rôle essentiel, les acides aminés autres que cette arginine ne feront rien si ce n'est d'accroître l'excrétion d'azote ammoniacal, mais par contre l'ornithine et l'arginine qui seront uréifiées feront tomber ce taux.

Des expériences convaincantes montrent qu'à partir de la dégradation des matières protéiques exogènes, il peut résulter un rejet de composés puriques, de créatine (Terroine et Mourot, Terroine, Giaja et Bayle, Rose, Folin, Bollmann). Puisqu'il en est ainsi, il fut légitime de rechercher par l'adjonction des acides aminés constitutifs de la molécule albuminoïde à une alimentation de base, quels sont parmi eux les corps générateurs.

Mourot amène des rats tantôt adultes, tantôt encore en croissance active à un régime d'excrétion constante en grandeur et en répartition, par l'octroi d'un régime glucidique qui les place au niveau de la dépense endogène minimum et d'une alimentation mixte glucidique et protéinique qui leur permet de couvrir presque exactement le besoin azoté spécifique. Mourot administre alors différents acides aminés et détermine le rejet d'azote supplémentaire et comment se partagent les rejets supplémentaires respectifs des différents composés azotés urinaires : urée, azote aminé, ammoniacque, allantoïne, acide urique et bases puriques.

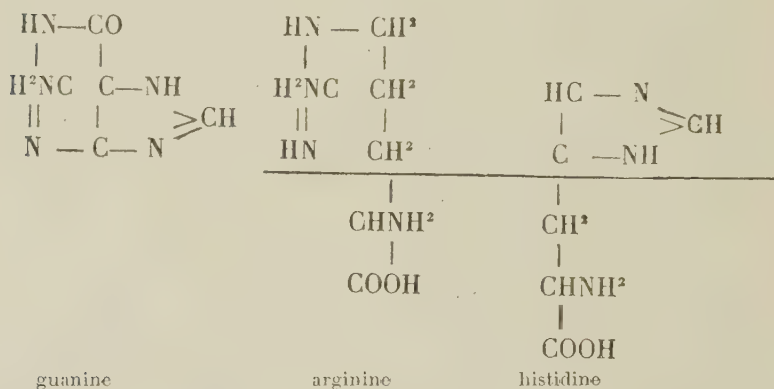
Occupons-nous tout d'abord de l'azote protidique participant aux déchets de type protidique.

Mourot arrive à la conclusion que l'arginine et l'ornithine donnent des quantités d'urée très grandes, supérieures à l'azote qu'elles ont introduit ; du fait constaté qu'elles ne sont pas nocives, il en résulte qu'elles facilitent l'uréification d'un azote autre que le leur. En fait, pour Mourot, elles semblent diminuer l'azote indéterminé, l'arginine et l'ornithine entraînant la transformation en urée d'un azote rejeté sous forme indéterminée, apportant un appui à la théorie de Krebs et Henseleitt.

2°) — ALLANTOÏNE, ACIDE URIQUE, BASES PURIQUES.

Il fut naturel de rechercher tout d'abord la filiation existant entre les purines d'une part, l'histidine et l'arginine de l'autre ; car une parenté chimique évidente existe entre les corps que transforme l'organisme et ceux qu'il rejette.

Ackroyd et Hopkins représentent cette filiation par le schéma suivant :



Ils firent l'expérience suivante :

Administrant à de jeunes rats l'hydrolysât d'une matière protéique efficace privée d'arginine et d'histidine, ils voient l'excrétion d'allantoïne baisser puis se relever si l'on adjoint l'une ou l'autre de ces deux bases. Ils en concluent donc au pouvoir précurseur purique de l'arginine et de l'histidine.

Cependant, tous les chercheurs ne sont point d'accord. Abderhalden et Einbeck ; Abderhalden, Einbeck et Schmid ne retrouvent pas ces résultats chez les chiens adultes. Stewart sur les rats adultes, Lewis et Doisy sur l'homme, Giorgy et Tannhauser chez le nourrisson nient aussi cette aptitude de l'arginine à donner naissance à des purines.

Cependant, Rose et Cook ; Stewart, ayant repris les expériences d'Ackroyd et Hopkins, accordent à l'histidine le rôle de précurseur mais le dénie à l'arginine. Stewart constate néanmoins que l'administration d'arginine a arrêté la chute d'excrétion d'allantoïne. Harding et Young ayant substitué dans l'alimentation de jeunes chiens le placenta à la viande,

montrent qu'il y a un lien entre le taux d'arginine se trouvant dans la ration et le taux des corps puriques dans l'urine.

Cependant les physiologistes s'accordent en général pour dénier à l'arginine un pouvoir de précurseur purique.

Mais Mourot fait remarquer que dans ces expériences plusieurs facteurs varient à la fois, animal en croissance non arrêtée, et fait ses expériences dans des conditions particulièrement précises. Mourot place les organismes expérimentés en face de besoins constants et leur demande de métaboliser des quantités variables mais très larges de précurseur. Il opère sur des sujets jeunes mais en leur donnant un régime de base mixte composé de glucides et d'une albumine efficace qui assure l'équilibre sans permettre la croissance afin que les besoins ne varient point.

Chez le jeune animal, l'arginine et l'histidine accroissent le rejet purique aussi bien dans l'allantoïne que les acides et bases puriques. A côté de l'histidine se place l'arginine ainsi que l'avaient déclaré : Harding et Young ; Ackroyd et Hopkins contrairement aux affirmations de Rose et Cook.

C'est donc que la synthèse purique ne saurait se limiter aux besoins, rester indifférente à la quantité de précurseur ingérée. Si en effet, elle était liée aux besoins, ceux-ci étant satisfaits par l'alimentation de base, toute adjonction de précurseur ne saurait l'accroître, le rejet purique ne pourrait augmenter. La synthèse purique est donc fonction de la quantité de précurseur ingérée. L'arginine pourra comme l'histidine être un précurseur purique. Or, Scull et Rose montrent que l'organisme du jeune rat nourri avec une ration pauvre en arginine, sait fabriquer cet acide aminé, à l'inverse de ce qui se produit pour l'histidine. C'est donc que l'histidine est indispensable non pas en tant que précurseur purique mais parce qu'elle possède un rôle fonctionnel bien déterminé. A moins qu'une collaboration hypothétique puisse être envisagée entre l'histidine et l'arginine, l'une apportant le noyau pyrimidique, l'autre le noyau imidazol. Chez l'adulte, les résultats sont beaucoup moins nets. Mourot émet l'hypothèse suivante : l'adulte possède un pouvoir de synthèse inférieur à celui du jeune, mais suffisant néanmoins pour observer une synthèse purique si elle est en

excès sur le besoin, d'autre part, les acides aminés exerceraient une action d'épargne sur le métabolisme purique par l'apport de leur groupement aminé.

Enfin histidine et arginine sont bien des précurseurs, l'un apportant son groupement, l'autre son noyau caractéristique.

Mourot conclut : « Chez le jeune rat placé au niveau de son métabolisme endogène minimum spécifique, au recevant une alimentation azotée et ternaïre qui lui permet de se maintenir sans lui permettre de croître, une synthèse d'allantoïne, acide urique, et bases puriques, peut être mise en évidence sans doute possible à partir de deux acides aminés : l'histidine et l'arginine ».

3°) CREATINE ET CREATININE.

La créatinine.

Béard ; Béard et Barnès relèvent une augmentation variant de 30 à 35 % environ, après l'ingestion par les rats d'arginine, de même chez l'homme.

Mourot constate qu'aucun acide aminé n'a fait varier son rejet.

La Créatine.

Czernucki le premier, émit l'hypothèse que l'arginine était la substance mère des corps créatiniques. Il se basait d'abord sur le fait que l'arginine est présente dans toutes les matières albuminoïdes, elle s'apparente étroitement à la créatine par son noyau guanidique. Ensuite, la théorie qui, par désamination, β oxydation et méthylation, la conduit à la créatinine, est basée sur trois opérations que peut faire l'organisme. Enfin, engagée dans le phosphagène, elle se substitue à la créatine quand on passe des vertébrés aux invertébrés et la co-existence de l'arginine et de la créatine chez des êtres tels que les protochordés plaide en faveur de l'idée d'une évolution de l'arginine vers la créatine. Cependant, la preuve d'une filiation directe n'a pu être faite.

Calvery et Cahn constatent que pendant le développement de l'œuf apparaissent des corps créatiniques alors que la quantité totale d'arginine reste constante. Myers et Rose mettent en évidence le fait que de jeunes rats nourris par une alimentation pauvre en arginine forment des quantités

de créatine inexplicables si l'on considère la quantité d'arginine ingérée. Rose et Scull la font précurseur de créatine. Thompson, chez les chiens, les oies, les lapins, recueille un supplément de créatine urinaire équivalent à la méthylation d'une part importante de la guanidine introduite dans l'arginine. Il voit après injection d'arginine, doubler l'excrétion horaire de créatine tandis que la créatine musculaire s'élève de 25 %. Gross et Steenbock constatent que l'arginine produit chez le porcelet une créatinurie que ne fait pas céder l'injection d'acétate de sodium comme cela se passe pour la cystine. Takahashi trouve que l'injection à des œufs fécondés en cours de développement n'augmente le contenu de l'œuf en corps créatinique que dans le cas de l'arginine, mais d'autres observations s'élèvent qui contredisent les précédentes.

Jaffé, Lieben et Lazzlo administrent en injection sous-cutanée l'arginine adjointe à un hydrolisat de caséine qui a été privé d'histidine et d'arginine. La créatinurie ou le rejet créatinique total n'ont pas été élevés. De même pour Rose et Cook qui la donnent en nourriture à de jeunes rats et pour Hyde et Rose qui la donnent à des jeunes gens ; pour Grant, Christmann et Lewis, l'on arrive à des résultats identiques chez de jeunes chiens. On note les mêmes contradictions si l'on a pris en considération le retentissement de la plus ou moins grande richesse en albumine élémentaire sur la créatinurie et la créatine musculaire.

Mac Collum et Steenbock concluent à la liaison entre l'efficacité d'une albumine ingérée et sa teneur en arginine. Pour Gibson et Martin, elle serait au contraire indépendante. Chanutier trouve que des rats nourris d'édestine auraient une créatine musculaire égale, tandis que Myers et Fine la trouvent un peu supérieure à celle d'animaux nourris avec de la caséine. Pourquoi autant de divergence ?

Il semble tout d'abord que l'on doive cela à l'arginase qui détruit rapidement l'arginine dans le foie, cette dernière n'aurait pas le temps de subir la dégradation oxydative. Pour Thomas, l'arginine transformée dans le métabolisme du muscle, libérée là où il n'y a pas d'arginase, parviendrait seule à donner de la créatine. Cependant les expériences faites avec des substances contenant de l'arginine, que l'arginase respecte, démolissent cette théorie. Brown et Luck le constatent

avec la phospho-arginine ; Thomas et Goerne avec l'acide α guanidobutyrique et l'acide guanido caproïque échouent aussi.

Pour Thomas, Kapfhammer et Flaschenträger ; Thomas et Goerne ; Thomas, Milhorat et Techner, les substances dérivées de l'arginine que diverses substitutions protègent contre l'arginase ne sont pas transformées en créatine par les organismes normaux. En réalité, il ne semble pas que le facteur arginase ait une telle importance puisqu'il est des cas où l'on peut faire apparaître de la créatine urinaire à partir de l'arginine. D'ailleurs, elle n'est pas le seul corps créatinogène et son introduction dans l'organisme jouerait peut-être le rôle d'un excitant du métabolisme endogène (Hunter). Mourot dans ses expériences, constate que l'adjonction à une alimentation glucidique, chez le jeune ou l'adulte, d'arginine, provoque toujours une élévation très nette de la créatinurie de l'ordre de 30 à 40 %, par rapport à celle des périodes témoin. Cette aptitude de l'arginine ne se manifestant pas obligatoirement mais dépendant des conditions intérieures de l'organisme.

Degan expérimente sur de jeunes chiens. L'animal recevant une alimentation strictement constante en glucide, le dispositif expérimental étant celui proposé par Terroine, composé de deux périodes témoin, pré et post périodes, reçoit une ration contenant de l'arginine pendant une période fondamentale intercalaire. Les résultats concluants de ces expériences montrent que dans tous les cas il se produit un accroissement marqué de la créatine urinaire du chien. Et de même que, Degan a constaté une augmentation variant de 6,22 % à 27,63 % de l'excrétion des corps puriques dans ces mêmes expériences avec de l'arginine, de même il constate que dans ces conditions la créatine urinaire augmente chez le chien de 1,16 % à 10,52 %.

Degan, ayant d'ailleurs conduit ses expériences avec d'autres acides aminés, conclut que dans le métabolisme protéique exogène, tous les acides aminés augmentent l'excrétion de la créatine urinaire dans une certaine mesure, mais l'arginine et le glycocolle présentent une supériorité évidente. Ce même auteur constate à son tour la constance du taux de la créatinine dans les urines.

De nombreuses hypothèses ont été formulées pour expliquer la banalité de la créatinogénèse.

Tripoli et Béard pensent que l'arginine, désaminée, oxydée, ainsi que le montre le schéma de Czernucki, Knop, Neubauer, aboutit à la glycocyamine qui est méthylée par les autres acides aminés dans la mesure où ils peuvent céder des groupements CH^3 .

La chaîne de l'arginine avec le noyau de la guanidine serait indispensable, ainsi se comprendrait la supériorité de l'arginine et le pouvoir méthylant de chaque acide aminé déterminerait son degré d'efficacité. Mais s'opposant à cette théorie, on a le fait que la glycocyamine peut être obtenue facilement sans passer par l'arginine.

Gross et Stenbock ont songé à un équilibre entre arginase et principe actif de la thyroïde, déterminant des proportions relatives d'urée et de créatinine à naître de l'arginine.

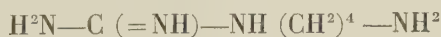
Edlbacher et Schuler ont affirmé l'antagonisme de l'arginase et de la thyroxine. Gross et Stenbock émettent l'hypothèse d'une concurrence faite par la créatine à l'urée. Tout est concilié si comme Krebs et Henseleitt on admet l'obligation pour tout acide aminé de passer par l'arginine pour arriver à l'urée. Les différentes hypothèses peuvent se résumer ainsi : « l'arginine préformée ou intermédiaire nécessaire dans l'uréogénèse donne par des mécanismes appropriés à sa structure, un précurseur immédiat de la créatine, renfermant le groupe guanidique et du glyccolle, préformé ou issu d'autres acides aminés, la méthylera ».

Le rôle prêté au glyccolle étant connu depuis l'observation qui montre la formation de créatine à partir du glyccolle ; Salkowski, Werner, Fosse, faisant de l'acide cyanique l'intermédiaire entre l'acide aminé et l'urée.

4°) AUTRES CORPS AUXQUELS L'ARGININE PEUT DONNER NAISSANCE :

a) *L'agmatine.*

Le groupe guanidique de l'arginine ainsi que le groupe NH^2 en position α restant intact, il se produit une base nommée agmatine.



Soit :



arginine



agmatine

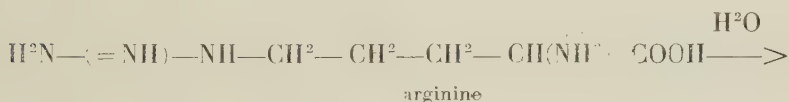


agmatine

urée putrescine

d) Guanidine.

Si l'on exclue la possibilité d'une formation artificielle de la guanidine, on peut concevoir son origine à partir d'une hydrolyse oxydante des substances contenant le complexe guanidique préformé. On peut envisager pour cela tout d'abord l'arginine qui libère le groupe ϵ guanidique par oxydation. Dans la scission hydrolytique du groupe guanidique il se produit de l'acide ϵ oxy- α -amino-valérianique.



A partir de ce dernier, on a pu obtenir de la proline par fermeture de la chaîne.

d) Buthylamine.

(A.) Gautier et Mourgues la découvrirent dans l'huile de foie de morue. L'arginine attaquée par les bactéries donne de l'acide amino-valérianique qui par décarboxylation, peut se transformer en buthylamine.

f) Acide ϵ amino-valérianique.

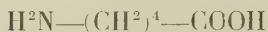
L'arginine perdant de l'urée se transforme d'abord en ornithine, celle-ci par réduction et désamination donnera de l'acide ϵ amino valérianique.



arginine



ornithine



acide ζ amino valérianique

Cet acide se forme en milieu glucosé additionné d'arginine où se trouvent les bactéries.

g) *Diacéthyl-méthyl-guanidine-méthylamine.*

Sous l'influence de certains radicaux de substitution, le groupe cyanamide de l'arginine devient peu stable et peut être facilement éliminé (Bergmann). C'est ainsi que l'on obtient de la diacéthyl-méthyl-guanidine et de l'acéthyl-amino-pipéridone (Bergmann et Kôster ; Bergmann et Zervas). Il est possible que sous l'influence de l'arginase, le groupe cyanamide de l'arginine subisse une mobilisation analogue, et puisse provoquer par fixation du glycocolle la formation de glycocyclamine et de créatine.

Ainsi donc l'arginine peut par divers processus, donner naissance à de nombreux corps, mais en ce qui concerne plus particulièrement nos travaux nous rappellerons les points suivants :

L'arginine introduite dans l'organisme donne naissance, sous couvert de certaines conditions expérimentales, à de grandes quantités d'urée, plus grandes que celles auxquelles il est normal de s'attendre vu la quantité d'arginine utilisée. Il semble que cette dernière facilite l'uréfication de l'azote indéterminé. Cela selon la théorie de Krebs et Henseleitt. L'arginine est indiscutablement un précurseur de corps puriques : allantoïne, acide urique, bases puriques.

L'arginine n'élève pas l'excrétion de créatinine. Ainsi que les autres acides aminés, elle élève l'excrétion créatinique, montrant ainsi l'indépendance de ces deux processus métaboliques.



Les diverses expériences effectuées sur l'homme adulte

Malgré de laborieuses recherches, nous n'avons trouvé dans la littérature qu'un nombre restreint d'expériences ayant été effectuées sur l'homme. Les unes portent sur le lien unissant l'arginine à l'excrétion azotée urinaire et à l'acide urique, les autres tendent à mettre en évidence l'influence déterminée par l'apport d'arginine sur la créatinurie et la créatininurie. Ces travaux d'ailleurs assez anciens ne doivent être considérés qu'à la lumière des données que nous avons exposées dans nos chapitres précédents. Depuis, les conditions de l'expérimentation ont été précisées sur l'animal, de nouvelles théories ont vu le jour, mais cela n'enlève rien de leur valeur aux travaux de Lewis et Doisy ; Denis et Minot ; Rose ; Hyde et Rose ; Garot.

Ces expérimentateurs, dans des conditions particulièrement difficiles, ont réussi à mettre en évidence des faits qui, s'ils ne sont pas toujours probants, la méthode employée ayant introduit trop de variables, n'en sont pas moins du plus grand intérêt. Leur interprétation, difficile à une époque où l'expérimentation n'avait pas encore été démonstrative chez l'animal, met encore plus en relief la valeur des expérimentateurs.

A) L'ARGININE PRECURSEUR DE L'ACIDE URIQUE.

Lewis et Doisy eurent les premiers l'idée d'étudier, chez l'homme, l'influence d'un régime riche en arginine sur l'excrétion d'acide urique. Dans les expériences, ils soumettent deux sujets à des régimes alternativement riches et pauvres en arginine et en histidine, dans l'espoir que le régime dont le taux d'acide aminé est élevé provoquera une augmentation de la synthèse purique.

Les auteurs dosaient dans l'urine : l'azote total par la méthode de Kjeldahl, l'acide urique par la méthode de Folin modifiée par Bénédicet et Hitchcock, enfin la créatinine était dosée par la méthode microcolorimétrique.

Le régime pauvre en arginine comprenait des pommes de terre, une petite quantité de pain. Les produits apportant l'arginine et l'histidine étaient constitués par : du fromage, des œufs, de la gélatine. Le taux des protéines en histidine et en arginine était invariable, les auteurs se servaient pour la déterminer de la méthode de Van Slyke. Cependant, ainsi que les expérimentateurs le font remarquer, le régime pauvre en acide aminé contenait de notables quantités de ces derniers corps.

L'ingestion d'un repas riche en protéines, exempt de purines, riche en histidine et en arginine, ne provoquait pas d'accroissement de l'excrétion urique. Ils pensent donc que si l'arginine et l'histidine jouent un rôle dans la formation de l'acide urique, cela est loin d'être évident.

Pour Lewis et Doisy, l'homme normal maintenu à un régime riche en protéines, exempt de purines, et alternativement riche et pauvre en arginine et en histidine, n'élimine pas des quantités d'acide urique très différentes dans les deux cas. Mais comme ils en font la remarque, cela prouve simplement que dans les conditions de l'expérience, l'arginine et l'histidine, pas plus que les autres constituants de la molécule protéique, n'ont une action de stimulation sur l'excrétion de l'acide urique. Comment pouvoir tirer des conclusions définitives d'expériences qui mettent en jeu tant de variables, le régime pauvre en acide aminé en contenant des quantités importantes d'une part, de l'autre il n'y a pas eu de régime de base, permettant de limiter l'apport alimentaire quotidien aux besoins énergétiques minima. Ce ne sont que dans les conditions appliquées par Mlle Mourot que l'on pourrait parler d'expériences convaincantes.

Rose (W.C.) devait continuer quelques années plus tard les recherches entreprises par Lewis et Doisy. Celui-ci commence ses expériences après avoir rappelé que les chercheurs Mendel et Stehle ; Neuwirth et Lewis ; Dunn et Doisy, avaient étudié l'excrétion de l'acide urique durant de courtes périodes de jeune protéique.

Malgré les soins apportés à cette expérimentation, l'auteur constata que les accroissements d'excrétion urique étaient trop minimes et les variations indépendantes du régime trop importantes, pour ne pas regarder l'interprétation des résultats comme empreinte d'une erreur appréciable.

Ayant tout d'abord effectué des dosages horaires, il se vit contraint, du fait des faibles augmentations constatées, d'abandonner cette méthode et de pratiquer ses études durant des périodes de 24 heures, celles-ci donnèrent des résultats plus probants.

Rose, dans ses expériences, mesure : le volume total des urines, l'azote total par le procédé de Kjeldahl, Gunning, l'acide urique par la méthode de Bénédicet et Hitchcock.

Il soumet les sujets expérimentés à l'ingestion d'un régime pauvre en protéines, la valeur calorique du régime étant déterminée, puis à l'ingestion d'un régime riche ayant le même pouvoir calorique. Plus tard, Rose entreprend une nouvelle série d'expériences où le régime contient un taux d'azote constant, alors que la valeur calorique du régime est modifiée, un régime pauvre en protéines et en calories étant suivi d'une alimentation riche en calories et en protéines.

Les sujets expérimentés étaient des individus sains, ayant une activité physique à peu près identique et que l'on maintenait dans des conditions physiologiques les plus constantes possibles.

Le régime étant préparé, pesé et pris trois fois par jour à heures fixes, les urines étaient préservées par du toluène, et leur analyse était pratiquée à la fin de chaque période de 24 heures.

Dans la première série des expériences le taux calorique restant constant, le taux des protéines est variable. L'élimination d'acide urique est alors irrégulière et on peut difficilement parler d'une augmentation du taux de cet acide quand le sujet ingère une alimentation riche en protéines. Il est à remarquer que le passage à une période où les repas étaient pauvres en acides aminés déterminait une chute de l'excrétion d'acide urique.

Dans la deuxième série d'expériences, la quantité de protéines ingérée reste constante, mais le taux calorique varie. Le changement de régime provoque une légère augmentation de l'élimination d'acide urique ; celle-ci est en moyenne

de 17 % à 18 %. Lors du passage au régime pauvre, l'excrétion n'est pas accrue ; par contre, une alimentation de valeur calorique élevée et riche en protéines entraîne une augmentation de l'excrétion urique, la manœuvre inverse provoquant une chute de celle-ci.

Après une dernière variation, il y a tendance au rétablissement progressif de l'équilibre antérieur, à l'annulation des troubles provoqués par le changement de régime.

Rose conclue que le changement constaté, quoique minime, ne laisse pas place au doute.

Pour Rose, le facteur essentiel est la stimulation du métabolisme cellulaire par les acides aminés. Il ne pense pas que les modifications observées dans l'excrétion urique soient le fait d'une excitation du tube digestif et plus particulièrement des glandes digestives. Contrairement à Avéry et Mérés, il pense qu'il faut tenir compte de divers facteurs : activité de la digestion, mise en réserve des acides aminés, métabolisme cellulaire accru ; ce dernier facteur serait pour lui capital. Léwis et ses collaborateurs avaient émis l'hypothèse que cette excitation du métabolisme cellulaire n'est pas due aux acides aminés eux-mêmes, mais aux produits qui en dérivent et qui sont privés d'azote. Rose se rallie à cette hypothèse d'autant plus facilement que ses expériences mettent en évidence une tendance à une augmentation de l'excrétion urique lorsque la rétention azotée est plus marquée et inversement.

L'auteur pense que selon l'hypothèse de Folin, Denis, Van Slyke et Léwis, les acides aminés sont provisoirement accumulés dans les tissus et le retard qu'il observe dans ses expériences, portant sur l'établissement d'un taux constant de l'azote excrété, est expliqué par cette théorie. Sous certaines conditions l'acide urique excrété représenterait l'équilibre entre la mise en réserve et l'utilisation des purines. Pour lui les purines endogènes ont leur ultime origine dans l'arginine et l'histidine, l'étendue de leur synthèse étant limitée quantitativement aux besoins anaboliques de l'organisme ; les molécules d'arginine superflues n'étant pas nécessaires au métabolisme sont oxydées en dehors d'une transformation purique préliminaire,

Que penser de ces expériences sinon qu'elles ont ouvert un jour nouveau sur la question complexe du métabolisme de l'arginine chez l'homme ? Néanmoins, on ne peut leur accorder une valeur absolue. L'utilisation de la voie digestive comme voie de pénétration des acides aminés est une méthode qui certes, donne des résultats, mais qui est entachée de nombreuses erreurs. Le fait de donner à ingérer à un sujet un régime où l'arginine et l'histidine ne sont point séparées porte à se demander quel rôle joue chacun de ces acides aminés en particulier. Cependant, ces expériences portent beaucoup moins de cause d'erreur que celles de Léwis et Doisy ; et un fait plaide en leur faveur, c'est qu'elles concordent sur plus d'un point avec les expériences si précises de Mlle Mourot. Désormais, la voie était ouverte aux expérimentations sur l'homme, les travaux si nombreux qui portèrent depuis plusieurs années sur la créatine et la créatinine étendent encore le territoire de ces recherches.

B) L'ARGININE PRECURSEUR DE CREATINE ET DE CREATININE.

Les premiers travaux qui portent sur cette question sont ceux de Denis et Minot. Le résultat de nombreuses recherches faites les années antérieures, les travaux de Folin sur la méthode de détermination de la créatine, incitèrent les auteurs à entreprendre de nouvelles recherches.

En 1911, Krause avait remarqué que les urines d'une femme normale contiennent une petite quantité de créatine lors des menstruations et tandis que chez quelques individus, elle persistait d'une menstrue à l'autre, dans la plus grande partie des cas elle disparaissait. L'attention de Denis et Minot avait aussi été attirée par le fait que chez l'enfant il avait été possible de faire croître et décroître la quantité de créatine excrétée, en faisant monter ou baisser la quantité de protéines contenues dans l'alimentation. Denis et Minot pensant que cette créatinurie de l'enfant était due à l'augmentation du taux des protéines, il leur sembla possible d'obtenir le même résultat chez l'adulte, si la quantité de protéines était suffisamment élevée.

Denis et Minot expérimentent sur quatre sujets, deux hommes et deux femmes.

Durant huit jours, les deux femmes étaient soumises à une alimentation exempte de créatine et pauvre en protéines. Le dernier jour de cette période les urines étaient examinées et l'analyse mettait en évidence l'absence d'excrétion de créatine. On donnait alors à ces sujets un régime contenant la plus grande quantité possible de protéines. Celui-ci était formé par : des œufs, de la gélatine, du fromage, du lait, du pain, du sucre, du beurre, du citron, de l'orange et de la salade de laitue.

Le régime pauvre en protéines ne contenait au contraire que des quantités réduites de : pain, farine, pommes de terre, lactose, pommes cuites, salade, beurre, jambon, orange, banane, citron et crème 40 %.

L'ingestion du repas riche en protéines déterminait chez la femme une créatinurie, le passage au régime pauvre la faisait rapidement disparaître ; si on donnait à nouveau le régime riche, la créatinurie réapparaissait. Il était donc possible d'obtenir une créatinurie par l'ingestion de protéines.

Chez les hommes où l'expérience fut pratiquée, les résultats furent négatifs. Denis et Minot émettent alors l'hypothèse que si la femme pouvait présenter une créatinurie, dans les conditions de l'expérience, cela était peut-être lié à la déficience de son système musculaire par rapport à celui de l'homme.

En réalité de cette expérimentation, bien peu de choses sont à retenir. Les auteurs ne départagent aucun acide aminé, la proportion respective de ces derniers dans l'alimentation ne l'est pas davantage. Le régime de base n'a pas été établi et les sujets ne sont pas en équilibre azoté lors de la période où le régime pauvre est utilisé. Nous avons rappelé ces expériences pour montrer à quelles difficultés se heurtaient les premiers expérimentateurs ; mais nous ne pouvons en tirer une conclusion quant au rôle que joue l'arginine dans la formation de la créatine.

Léwis et Doisy, eux aussi devaient s'attaquer à ce problème. Dans les expériences que nous avons résumées plus haut, nous avons noté l'étude faite par ces deux auteurs sur la créatinurie chez deux sujets alternativement soumis à un régime riche en arginine et en histidine, puis pauvre en ces deux éléments. Pour eux aussi les résultats furent négatifs,

Mais là non plus les expériences n'ont pas une valeur absolue, la critique que nous avons fait de leurs expériences précédentes est encore valable.

Les expériences de Hyde et Rose ont au contraire une valeur bien plus grande pour nous. La littérature avait compté de nombreuses tentatives pour découvrir l'origine de la créatine et de la créatinine. Certaines de ces expériences ont été basées sur l'ingestion ou l'injection de substances bien connues, dans le but de connaître ce qu'elles deviennent dans l'organisme et de voir s'il y a un lien les unissant par leur structure chimique à la créatine, à la créatinine et à leurs anhydrides. Or, jusqu'aux travaux de Hyde et Rose, il n'y eut aucun résultat sauf pour les expériences qui utilisèrent des injections d'arginine. C'était en effet, là, la source la plus vraisemblable de la créatine, cet acide aminé étant le seul constituant que l'on trouve habituellement dans la structure des diverses protéines.

D'après Thompson, l'administration de carbonate d'arginine à l'animal par voies buccale et parentérale, conduit à une augmentation de l'excrétion de créatine dans l'urine ; cette augmentation est encore plus marquée si l'on emploie la paraformaldéhyde, ou de l'hexaméthylène-tétramine. De plus, le même expérimentateur rend compte que, lors de l'administration intra-musculaire de l'arginine, 14,5 % de la guanidine présente dans l'acide aminé, sont utilisés pour la formation de la créatine. Inouye et Jansen arrivent au même résultat. Le premier a trouvé que le foie de l'animal, perfusé par une solution d'arginine, fabrique de la créatine. Le second ayant constaté qu'un accroissement du tonus musculaire est suivi d'une disparition de l'arginine et de la formation d'une quantité équivalente de créatine. Gross et Steenbock, d'autre part, ayant donné par voie buccale de l'arginine à des porcs en inanition protéique, trouvèrent un accroissement de la créatinurie chez ces animaux. En opposition avec ces conclusions, de nombreux chercheurs n'avaient pas trouvé de liaison entre l'absorption de l'arginine, la créatinurie ou la créatininurie. Van Hoogenhuyze et Verploegh n'auraient pas observé de modification dans l'excrétion de la créatine urinaire après l'administration de gélatine ou de protéine riche en arginine. Jaffe, après injection à des lapins, trouve un résultat négatif. Myers et Fine, étudiant le taux de

créatine contenu dans les muscles, n'ont pas été plus heureux. Baumann et Marker ne trouvent pas de lien entre la créatine et l'arginine. Rose et Cook arrivent aux mêmes conclusions.

Devant des résultats aussi contradictoires, Hyde et Rose devaient reprendre le problème à sa base. Se basant sur les expériences de Bénédicet et Osterberg d'une part, de Rose, Ellis et Helming de l'autre, ils furent amenés à penser que la synthèse de la créatine, ou de la créatinine, doit demander un certain temps, car l'administration buccale de quantités constantes de créatine conduit à une véritable excrétion graduelle de créatinine, n'atteignant son maximum qu'au bout de plusieurs semaines. Hyde et Rose décidèrent alors d'expérimenter sur deux sujets, un homme et une femme, les expériences étant les mêmes dans les deux cas. Le régime était constitué par du pain, du beurre, des œufs, du lait, des pommes de terre bouillies, des haricots, de la laitue, du sucre, de la gelée, des fruits.

Pendant les trois semaines où l'arginine était absorbée, la quantité de sucre était augmentée pour maintenir l'équilibre du métabolisme, le régime étant insuffisant. L'arginine était ajoutée et sa pureté était vérifiée au laboratoire, la base journalière était de 1606 gr. équivalant à 1 gr. de créatine. L'azote total et la créatine pré-formée étaient mesurés suivant le procédé de Folin. Une créatine purifiée servait d'étalon. L'arginine était employée sous forme de chlorure d'arginine, on lui ajoutait du bicarbonate de soude pour neutraliser l'acide formique. Durant les 17 jours précédant les prélèvements d'urine, les sujets furent soumis à un régime sans arginine afin d'obtenir ainsi un équilibre métabolique parfait.

Les résultats de Hyde et Rose ne sont pas concluants. Ils ne mettent point en évidence une augmentation de l'excrétion de créatine et de créatinine aussi bien chez l'homme que chez la femme, cette dernière présentant cependant une tendance à la créatinurie. Ces résultats ne nous étonneront pas si nous considérons que l'arginine employée était introduite par voie digestive. De nombreux facteurs ont pu entrer en ligne de compte pour fausser les résultats : activité plus ou moins grande des glandes digestives, digestibilité plus ou moins facile du chlorure d'arginine, valeur physiologique

de la paroi absorbante. Il n'en reste pas moins que Hyde et Rose les premiers, eurent l'idée de faire ingérer de l'arginine par l'homme et les résultats obtenus ne concordent-ils pas avec ceux obtenus par d'autres chercheurs dans le cas particulier de la créatinine. Celle-ci à nouveau montre une remarquable fixité.

Garot devait par la suite, reprendre des expériences approchant celles de Léwis et Doisy. Cet auteur expérimente chez le nourrisson. Ayant soumis le sujet à l'inanition protidique, la suppression de l'azote étant réalisée par l'établissement d'un régime basé sur des corps ternaires, couvrant tous les besoins de l'organisme et permettant la comparaison avec une période durant laquelle le nourrisson était soumis à un régime azoté, Garot commença ses expériences. Il compara dans la créatinurie normale du nourrisson ce qui est dû au métabolisme exogène des protides et ce qui revient à leur métabolisme endogène. Les résultats obtenus montrent clairement que lors du passage d'un régime riche en protides, mais ne contenant ni créatine, ni créatinine, à un régime d'inanition protidique, l'excrétion de créatine diminue considérablement. Cela est un fait qui plaide en faveur des points que nous avons soutenus, si l'arginine n'est pas donnée isolément, elle n'en est pas moins présente dans le régime donné par Garot à ses nourrissons. La créatinurie, d'autre part, ainsi que nous le savions déjà, n'a pas vu son taux changer, nouvel argument pour les expérimentateurs qui ont affirmé l'indépendance de la créatinurie et de la créatininurie.

Si nous voyons toutes ces expériences dans le détail, nous constatons qu'elles ne font que confirmer l'excellence de la méthode mise au point par Mlle Mourot. Elles viennent confirmer une fois de plus des résultats qui, s'ils ne doivent pas être vus sous leur angle absolu, la chimie biologique n'ayant pas encore une précision mathématique, n'en ont pas moins une valeur qui semble définitive. C'est basé sur ces données certaines que nous avons entrepris la série d'expériences que nous exposons plus loin.

« L'arginine et l'ornithine donnent des quantités d'urée très grandes, supérieures à l'azote qu'elles ont introduit. Comme elles ne produisent aucun effet nocif, il est conceva-

ble qu'elles ont facilité l'uréification d'un azote autre que le leur ; en fait, elles semblent bien diminuer l'azote indéterminé.

L'arginine et l'ornithine entraînant la transformation en urée d'un azote rejeté sous une forme indéterminé apportent un appui à la théorie de l'uréogénèse de Krebs et Henseleitt.

Chez le jeune rat placé au niveau de son métabolisme endogène minimum spécifique recevant une alimentation azotée ternaire, qui lui permet de se maintenir sans lui permettre de croître, une synthèse des corps puriques (allantoïne, acide urique, bases puriques) peut être mise en évidence, sans doute possible à partir des deux acides aminés : l'histidine et l'arginine. La synthèse purique ne se limite donc pas à la quantité de purines nécessaire pour la satisfaction du besoin purique, l'importance de cette transformation est fonction, entre autres variables, de la quantité qui en est métabolisée.

Tous les acides aminés semblent abaisser le rejet purique de l'adulte s'ils sont ajoutés au régime de jeûne azoté. Si ce fait est exact, il peut être interprété dans le sens d'une économie du métabolisme purique permise par l'apport d'azote aminé, venant se fixer sur le nucléotide à hypoxanthine. Il épargnerait à ce corps la dégradation purique en régénérant le nucléotide à adénine.

Ainsi l'arginine et l'histidine contribueraient à la synthèse purique par leurs groupements caractéristiques.

Aucun acide aminé n'a pu élever l'excrétion de créatinine. Tous ont pu élever l'excrétion de la créatine.

L'indépendance des processus de formation de la créatinine vis-à-vis de ceux de formation de la créatine s'affirme une fois de plus. Cela n'implique pas que la créatinine ne tire pas son origine des mêmes corps que la créatine ou de la créatine elle-même.

L'arginine, l'histidine et le glyocolle montrent une aptitude particulière à engendrer la créatine.

La signification de la banalité de la créatinogénèse, de la supériorité de l'arginine, de l'histidine et du glucocolle est discutée.

Il n'existe entre le rat adulte et le rat jeune que des différences de degrés dans leur aptitude à former des purines et de la créatinine à partir des acides aminés » (Mlle Mourot).

Nos recherches personnelles

L'exploration des fonctions hépatiques et rénales a donné lieu depuis de nombreuses années à des recherches dans tous les pays.

De multiples méthodes ont vu le jour, soit pour connaître plus intimement le potentiel des différentes fonctions hépatiques, soit pour déterminer la valeur du filtre actif rénal.

Sans doute ces méthodes sont aussi ingénieuses que variées, mais leur nombre même prouve qu'il n'en est point qui ait une valeur absolue. Ne voyons-nous pas deux, trois et même quatre épreuves diverses pouvoir être utilisées pour l'étude d'une seule fonction. Chacune porte en elle un coefficient d'erreur que les soins apportés dans son exécution n'arrivent pas à supprimer ; et ce n'est que la concordance des résultats obtenus par plusieurs méthodes qui permet à l'observateur de se faire une opinion nette et précise.

Les unes, employant la voie digestive, font de ce fait même entrer en ligne de compte tous les facteurs qui peuvent modifier les conditions de l'expérimentation d'un sujet à l'autre : vitesse du transit, activité des glandes digestives, valeur physiologique de la paroi absorbante. Les autres, opérant par voie vasculaire, semblent plus précises, tous les facteurs précédents étant éliminés, mais il n'en reste pas moins des erreurs inhérentes à la méthode.

L'exploration rénale nous paraît à l'heure actuelle, elle aussi, semée d'embûches analogues. Elle ne permet d'avoir qu'une idée relative sur la valeur de cet organe, en comparant les résultats obtenus avec ceux trouvés chez le sujet normal, et là encore les mêmes facteurs d'erreur provoquent les mêmes objections.

Est-ce à dire que nous ayons voulu créer une méthode d'exploration d'une précision absolue ? L'histoire de la chimie biologique est là pour limiter à beaucoup moins notre ambition. Il n'est pas d'exemple qu'une méthode puisse four-

nir des résultats certains. Nous avons simplement espéré, que par la technique que nous avons mise au point, on pourra avoir une idée plus précise sur la valeur des fonctions hépatiques et rénales. L'épreuve de l'arginine utilisée isolément, ne saurait nous donner des résultats exempts d'erreur, mais examinée au jour des autres techniques, elle contribuera à nous fortifier dans notre opinion.

La clinique, comme toujours en médecine, devra collaborer avec elle, permettant de mieux interpréter les résultats d'appliquer les chiffres obtenus à chaque individu en particulier.

La méthode à l'arginine n'est pas un outil se suffisant à lui-même, mais elle nous donne le pouvoir d'examiner sous un angle nouveau la résistance d'un organe et par tant celle de l'individu.

Employée en liaison avec la clinique et les autres méthodes d'exploration fonctionnelle hépatique et rénale, elle permettra, nous l'espérons, connaissant mieux le mal dans sa subtilité, de mieux soigner les malades qui nous sont confiés. Et si elle permet parfois, par le secours qu'elle peut nous apporter, de fixer un diagnostic ou de prévoir un trouble fonctionnel inapparent, notre but sera atteint.

L'idée qui fut à la base de nos recherches a été que l'on pouvait, à partir des conclusions établies avec certitude par les remarquables travaux de Mlle Mourot, pénétrer dans l'intimité des fonctions uréopoiétiques et uréosécrétoires. La formation d'urée à partir de l'arginine pouvant être considérée comme un fait acquis.

Un sujet normal recevant de l'arginine, doit donc transformer celle-ci en urée, grâce à l'arginase contenue dans son foie, selon la théorie de Krebs et Henseleit. Cette urée passe dans le sang, où elle ferait croître immédiatement l'azotémie, si le régulateur rénal n'entrait aussitôt en jeu, afin de maintenir son taux à la normale. L'urée formée passe donc dans les urines à moins que, par suite de la quantité d'arginine employée, le taux de l'urée formée ne soit très élevé et que les reins ne suffisent plus à maintenir l'azotémie à sa valeur normale.

Si le sujet en expérience a un foie déficient, soit en totalité, soit plus exceptionnellement dans sa fonction uréopoiétique seulement, a priori il ne devra pas fabriquer de l'urée

à partir de l'arginine qu'on lui apporte, ou tout au moins la transformer avec une telle lenteur que l'azotémie ne subira aucune modification. Le rein fonctionnera normalement, on n'observera aucun trouble. Par contre, si la fonction uréosécrétoire est déficiente, le foie étant normal, l'urée formée par le foie ne trouvant plus un émonctoire suffisant augmentera dans le sang. Il en sera ainsi jusqu'à ce que toute l'urée en surplus ayant été éliminée, le taux antérieur de l'azotémie soit à nouveau atteint.

Enfin, le foie ayant une fonction uréopoiétique déficiente, le rein étant lui aussi lésé, l'arginine sera transformée en plus ou moins grande quantité, l'urée formée sera éliminée plus ou moins, il en résultera que le taux de l'azotémie sera d'une valeur variable mais à priori plus élevée qu'avant l'exploration.

A partir de ces quelques idées, nous avons fait le plus grand nombre d'expériences possibles.

Nous tenons à remercier M. le professeur Olmer qui nous a guidé de ses conseils et qui a mis gracieusement son laboratoire à notre disposition. Nous remercions aussi tous les collaborateurs de notre Maître qui nous ont permis de mener à bien nos expériences. Nous regrettons simplement que par suite des circonstances actuelles il ne nous ait pas été possible de poursuivre nos travaux, la quantité des expériences étant le gage de la valeur générale de notre méthode d'exploration.



Technique utilisée

Au début de ce chapitre, je tiens à remercier particulièrement Mlle P. Martin, dont la collaboration précieuse, la conscience professionnelle au-dessus de tous éloges, les vastes connaissances m'ont permis de mener à bien par un travail quotidien et ardu les recherches que j'avais entreprises.

Nous avons examiné dans nos expériences 15 sujets hommes ou femmes. Nos premières recherches ont porté sur des sujets sains, nous permettant ainsi de vérifier les idées qui ont présidé à nos recherches.

Les sujets expérimentés étaient tous des adultes, maintenus à la diète hydrique depuis 12 à 14 heures et durant toute la durée des examens. Couchés dans leur lit, les sujets examinés ne se livraient à aucune activité physique pouvant modifier leur équilibre métabolique.

Des prélèvements de base étaient effectués aussi bien pour le sang que pour l'urine une heure avant l'administration d'arginine. Nous examinerons pour chaque malade en particulier la technique qui fut employée, car il est indéniable que nous fîmes nos premiers essais par tâtonnements, la méthode que nous avons utilisée n'ayant jamais été employée chez l'homme.

Après nous être assurés que l'arginine ne saurait être toxique ou déterminer en injection une lésion nécrotique locale, nous avons opté pour la voie sous-cutanée. En effet, cette voie d'absorption, quoique moins rapide, laisse une marge de sécurité bien plus grande que la voie intra-veineuse. D'autre part, elle présente sur la voie digestive une supériorité incontestable ; les quantités d'arginine nécessaires pour troubler le métabolisme sont bien moindres, et on a la certitude que la dose injectée a été intégralement utilisée. Nous avons employé soit du nitrate, soit du carbonate d'arginine, dilué en solution à 10 % sans observer de différence sensible entre ces deux sels. Nous n'avons jamais observé le

moindre incident. Les examens, soit cardiovasculaires soit nerveux n'ont mis en évidence aucun trouble même après l'injection de doses assez fortes (2 gr.).

La tension artérielle prise, plusieurs fois au cours des diverses expériences, n'était modifiée en rien ; et les malades n'ont jamais accusé le moindre trouble subjectif.

Nous avons effectué les dosages selon les méthodes suivantes :

DANS LE SANG :

L'urée. Elle était dosée par la méthode à l'hypobromite de soude avec mesure du dégagement gazeux d'azote dans l'uréomètre d'Ambard. Dosage après dilution de l'urine à 10 % et défécation par le sous-acétate de plomb. Nous avons dû renoncer à effectuer les dosages au xanthidrol, le nombre des analyses nécessité par nos expériences et les moyens techniques dont nous disposions nous l'ayant interdit. Nous le regrettons d'autant plus vivement, que cette méthode est la seule qui puisse donner dans les mesures une certitude absolue.

L'azote-amino-ammoniacal. Il fut dosé par la méthode au formol de Ronchèse.

La créatinine, par la méthode de Laudat (exposée dans : « les diagnostics biologiques » de Noël Fiessenger).

La créatine, par la méthode de Laudat.

DANS LES URINES :

L'urée était dosée par la méthode gazométrique à l'hypobromite de soude.

La créatinine par la méthode de Laudat.

La créatine, par la méthode de Laudat.

Le chlore plasmatique fut dosé par la technique de Laudat, sur sang rendu incoagulable par l'oxalate de sodium.

L'index tyrosine des polypeptides, par la méthode de Goiffon et Spacy (Bull. de Soc. chim. biol. 1934, 2.1675).



Injection d'Arginine

a des hommes normaux

PREMIER SUJET

Le premier sujet, un homme adulte en excellente santé, reçut 0 gr. 10 d'arginine par voie sous-cutanée. 1 heure avant l'injection, 20 cm³ de sang furent prélevés ainsi que 57 cm³ d'urine. L'injection, comme dans les cas suivants, ne fut suivie d'aucun trouble et nous pratiquâmes ensuite des prélèvements de sang et d'urine 1 h., 3 h., 6 h., 9 h. et 24 heures après. Le sang n'était pas rendu incoagulable.

Nous avons mesuré le volume total des urines et nous avons aussi cherché le taux de l'urée et de la créatinine. Nous avons obtenu le tableau suivant :

TABLEAU N° 1

Heures	SANG		URINES		
	Urée	Créatinine	Volumes	Urée	Créatinine
Avant	0,25	0,0183	57 cm.	13	1,55
Injection					
1 heure après	0,35	0,019	118 »	13	0,85
3 heures »	0,30	0,018	705 »	4	0,30
6 heures »	0,35	0,018	560 »	6,5	0,45
9 heures »	0,30	0,018	625 »	6	0,80
24 heures »	0,30	0,014	850 »	3,5	1,20

Comme on le voit dans ce tableau, l'azotémie n'a pratiquement pas été modifiée, la créatinine sanguine non plus. Nous ne pouvons parler de polyurie. L'urée de l'urine au contraire, voit son taux passer de 13 à 4 ‰, mais la méthode employée et les variations physiologiques du taux d'urée dans l'urine ne nous permettent pas d'en tirer pour l'instant des conclusions précises. Il nous faudra attendre de nouvelles recherches sur un sujet normal.

La créatinine est pratiquement à un taux constant, c'est là comme nous le verrons par la suite, un fait capital. Mlle Mourot, en particulier, a montré que chez l'animal c'est là une constatation habituelle. En présence de ces résultats, deux conclusions s'imposaient : ou bien comme nous le pensions aucun trouble n'était déterminé par l'injection d'arginine, le mécanisme régulateur fonctionnant aussitôt ; ou bien, ce qui est plus vraisemblable, la quantité d'arginine utilisée était insuffisante, incapable de par sa masse de déterminer une variation dans le taux des divers produits étudiés. C'est d'après cette dernière hypothèse, que nous avons dirigé notre seconde expérience.

SUJET N° 2

Ce sujet était lui aussi un homme sain. Nous avons pratiqué chez lui une injection de 0 gr. 30 d'arginine par voie sous-cutanée. Là non plus nous n'observâmes aucun trouble. Nous avons comme dans le premier cas, porté notre attention sur l'urée et la créatinine du sang, le volume, l'urée et la créatinine des urines. Après avoir fait un prélèvement de base de 20 cm³ de sang et de 175 cm³ d'urine, nous avons procédé, 1 heure après, à l'injection d'arginine. Les prélèvements ont été effectués aux mêmes intervalles de temps que dans la première expérience. Ici non plus le sang ne fut pas rendu incoagulable par l'oxalate de sodium.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

TABLEAU N° 2

Heures	SANG		URINES		
	Urée	Créatinine	Volumes	Urée	Créatinine
Avant	0,35	0,0165	175 cm.	11	0,75
Injection					
1 heure après	0,38	0,0165	prélèvement impossible		
3 heures »	0,35	0,0165	110 cm.	9	1,40
6 heures »	0,35	0,0165	38 »	13	1,50
9 heures »	0,33	0,0165	660 »	3,5	0,60
24 heures »	0,31	0,0165	670 »	16	1,35

Comme on le voit, l'arginine injectée par voie sous cutanée à la dose de 0 gr. 30 ne détermine chez un sujet normal aucune modification dans le taux de l'azotémie. Dans notre seconde expérience le taux de la créatinine est remarquablement invariable, confirmant une fois de plus les résultats obtenus par les expérimentateurs antérieurs. Le volume des urines semble augmenter dans des proportions intéressantes. Si l'on sait que l'urée est un excellent diurétique cela n'a rien d'étonnant, mais l'azotémie est ici aux environs de son chiffre normal, cet argument ne peut donc être invoqué.

L'urée de l'urine étant avant l'expérience au taux de 11 0/00 voit celui-ci baisser à 9 0/00 3 heures après, et même 3,5 0/00 à la 9^e heure, il y a donc eu une diminution considérable dont nous ne voyons guère l'origine que dans une erreur de mesure, malgré tous les soins que nous avons pris.

Quant à la créatininurie, le taux n'en a varié qu'en de faibles proportions.

SUJETS N° 3 ET N° 3'

Devant les résultats que nous avons obtenus, nous avons pratiqué une troisième expérience. Nous avons injecté à deux sujets homme 0 gr. 50 d'arginine, pensant que nous n'avions peut-être pas employé une quantité de produit suffisante. Là non plus nous n'avons constaté ni réaction locale ni réaction générale. Nous nous excusons de reproduire un tableau incomplet, mais si l'on songe aux difficultés de tous ordres auxquelles se heurte l'expérimentation sur l'homme, le lecteur ne nous en tiendra pas rigueur.

SUJET N° 3

Nous avons expérimenté notre méthode sur ce sujet qui était entré à l'hôpital pour de légères lésions pulmonaires à type congestif et chez qui un examen soigneux n'avait décelé aucune lésion hépatique ni rénale. L'injection non douloureuse ne fut comme dans les cas précédents, suivie d'aucune réaction. Les résultats qui sont fixés dans le tableau suivant confirment les précédents.

TABLEAU N° 3

<i>Heures</i>	SANG		URINES		
	<i>Urée</i>	<i>Créatinine</i>	<i>Volumes</i>	<i>Urée</i>	<i>Créatinine</i>
Avant Injection	0,35	0,016	180 cm.	5	1,20
1 heure après	0,38	0,018	77 »	11	1,55
3 heures »	0,40	0,017	60 »	5	2,45

Si l'on considère l'azotémie, on ne constate aucun changement dans son taux, peut-être une légère augmentation mais on ne peut lui accorder une valeur quelconque ; 0,35 est le minimum, 0,40 le maximum trois heures après la piqure, cette différence est bien trop faible.

La créatinine est une fois de plus immuable. Le volume des urines ne nous montre rien de particulier. L'urée urinaire très peu abondante, subit une légère augmentation, mais vu les chiffres très bas constatés cela ne nous indique pas une franche modification. Par contre, chose assez curieuse, la créatininurie passe du simple au double du début à la fin de l'expérience.

SUJET N° 3'

Le second sujet nous a fourni des résultats très comparables. Adulte en bonne santé, il n'était atteint que d'une légère bronchite. Nous avons cette fois encore, suivi la même technique, voici les chiffres obtenus :

TABLEAU N° 3'

<i>Heures</i>	SANG		URINES		
	<i>Urée</i>	<i>Créatinine</i>	<i>Volumes</i>	<i>Urée</i>	<i>Créatinine</i>
Avant Injection	0,25	0,021	177 cm.	15	1,50
1 heure après	0,32	0,016			
3 heures »	0,33	0,0165			

Dans le sang, le taux de l'azotémie s'élève légèrement, puisqu'il passe de la valeur 0,25 à 0,33, mais est-ce là un fait suffisamment probant ? Mais nous devons d'ailleurs nous

excuser si les chiffres concernant les urines ne figurent pas sur le tableau, le sujet ayant été particulièrement indocile. La créatininémie est remarquable par la constance de son taux.

SUJET N° 5

Il s'agit d'un homme de 24 ans, atteint depuis un an d'une hémiplegie de nature indéterminée, sans spécificité apparente, sans lésion cardiaque ; on n'a décelé chez lui aucun signe d'une atteinte hépatique ou rénale.

TABLEAU N° 5

Heures	SANG					URINES	
	Urée	Index tyrosine	créatine	créatinine	chlore	créatine	créatinine
Avant	0,35	0,021	25,2	14,8	3,65	0,40	1,60
Injection d'arginine 1 gr.							
6 heures »	0,50	0,032	27	13	3,65	0,75	1,25
3 heures ap	0,40	0,033	20	13	3,55	0,44	1,33
24 heures »	0,45	traces	27	13	3,69	0,15	1,15

On a vu se produire chez cet homme une certaine augmentation de l'azotémie qui passe de 0,35 à 0,40 trois heures après, à 0,50 et à 0,45 six heures et vingt-quatre heures après l'injection de 1 gr. d'arginine. On peut se demander si cet accroissement assez persistant du taux de l'urée sanguine ne traduit pas un léger déficit rénal que les autres examens n'avaient pas mis en évidence.

A la lumière de ces expériences que sommes-nous en droit de conclure ?

Il semble tout d'abord que l'injection d'arginine chez un homme normal ne détermine aucun trouble local ou général. Cette injection même à la dose de 1 gr. sous cutanée, ne détermine aucune variation, et cela avec une régularité qui est remarquable, du taux de la créatinine sanguine et urinaire.

L'azotémie ne subit dans les conditions de l'expérience aucune modification importante, ce qui se conçoit si l'on songe que l'organisme à une brusque variation réagit par l'établissement progressif d'un nouvel équilibre et non pas par une réaction brutale. Le rein en présence d'un accroissement du taux de l'azotémie est sollicité et élimine l'urée en excès. Sans doute n'avons-nous pas constaté une augmentation de la quantité d'urée éliminée, mais nous ne pouvons nous en étonner connaissant la faible quantité d'arginine utilisée. Chez notre cinquième sujet, il est possible que l'élévation exceptionnelle du taux de l'azotémie révèle un certain déficit rénal.

Il nous semble que la première partie de notre hypothèse est pleinement vérifiée, et nous regrettons de ne pas avoir pu continuer nos travaux afin de mieux encore éclairer ce point.

L'urée ainsi formée n'étant pas en quantité suffisante, ne détermine pas de polyurie comme on pourrait s'y attendre. Sans doute avons-nous quelques variations dans le volume des urines, mais elles sont tantôt dans un sens, tantôt en sens contraire. Il nous semble que les faibles modifications observées ne sont point le fait d'une polyurie déclenchée par un excès d'urée dans le sang. N'oublions pas que chez l'homme, par voie digestive, certains auteurs ont fait ingérer jusqu'à 1.500 gr. d'arginine, pour n'obtenir que des modifications minimales ; sans doute la voie digestive était-elle employée, mais comment nous étonner si nous n'avons pas de bouleversements, n'ayant injecté au maximum que 1 gr. 50 d'arginine.



Injection d'Arginine chez les hépatiques

OBSERVATION N° 1

Nous avons injecté de l'arginine à plusieurs malades atteints d'affections hépatiques.

Le premier de ces sujets était une femme adulte, présentant une cirrhose hypertrophique avec ascite.

L... T..., 52 ans.

Se présente à la consultation du service où on constate du subictère et un gros foie. On l'hospitalise une première fois du 28 mai au 14 juillet 1938. Le foie déborde de quatre travers de doigt les fausses côtes. La rate est largement palpable. Ventre augmenté de volume ombilic déplié, circulation collatérale bilatérale, matité dans les flancs se déplaçant avec les changements de position.

Ethylisme modéré (vin). Un avortement ; B.W. négatif ; Hecht partiellement positif.

Elle revient dans le service le 14 janvier 1939 avec des œdèmes, de l'ascite, un épanchement pleural droit. Le foie est toujours gros et dur.

Galactosurie : 13 gr. 2 heures après, 11,50 gr. 4 heures après, présence légère à la 8^e heure ; absence après 24 heures.

Glycosurie alimentaire négative.

Présence de sels et de pigments biliaires dans l'urine.

Pas d'albumine.

Quitte le service le 24 mars 1939, très améliorée.

Comme dans les expériences précédentes, nous avons, avant l'injection, effectué un prélèvement de sang et d'urines. Nous avons pratiqué ces derniers 1 h., 3 h., 6 h. et 9 heures après l'administration de 1 gr. d'arginine sous cutané, et nous y avons mesuré le taux de l'urée et de la créatinine. Nous avons consigné les résultats obtenus dans le tableau N° 6.

TABLEAU N° 6

<i>Heures</i>	URINES			SANG	
	<i>Urée</i>	<i>Créatine</i>	<i>Volumes</i>	<i>Urée</i>	<i>Créatinine</i>
Avant	0,22	0,019	10 cm.	5	0,75
Injection					
1 heure après	0,10	0,0165	80 »	6	0,92
3 heures »	0,05	0,0165	34 »	2,50	1,05
6 heures »	0,06	0,018	70	6	1,20
9 heures »	0,10	0,018	65	4	0,55

Comme on peut le constater, les résultats obtenus ont été remarquables.

L'urée sanguine dont le taux était, une heure avant l'injection à 0,23 0/00 baisse progressivement pour atteindre le taux infime de 0,05 vers la sixième heure.

Cette diminution nous a surpris par son ampleur, de grandeur considérable, elle ne s'est d'ailleurs accompagnée d'aucun trouble, la malade n'a pas eu le moindre accident. Cette chute de l'azotémie est d'autant plus intéressante, que vers la 9^e heure après l'injection l'azotémie a vu son taux se relever à 0,10 0/00.

Nous avons pensé que dans une affection hépatique lésant plus ou moins profondément le parenchyme, l'injection d'arginine ne devait guère faire croître l'azotémie ; mais nous ne nous doutions pas que nous observerions une diminution et surtout pas à un taux aussi important. Nos mesures plusieurs fois répétées, nous ont permis d'éliminer toute cause d'erreur dans la méthode de dosage que nous avons employé.

La créatininémie ne change pas, sa valeur a une grande stabilité. Le volume des urines lui non plus n'est pas modifié, nous constatons simplement une oligurie marquée. L'urée urinaire subit dans son taux les mêmes variations que l'azotémie, cela dans des proportions à peu près identiques, puisqu'elle passe de 5 gr. 0/00 à 2,50 0/00 ; il est d'ailleurs à remarquer que ce minimum correspond à celui de l'azotémie.

La créatininurie n'est pas modifiée, ceci coïncide avec la constance du taux de la créatininémie.

Devant de tels résultats, nous devons renouveler nos examens quelques jours après.

MEME SUJET (2^e Expérience)

Devant les résultats inattendus fournis par notre première expérience, nous avons, quelques jours après, recommencé l'injection sous cutanée d'arginine. Notre technique de recherche fut légèrement modifiée. Le sang fut prélevé dans un tube contenant de l'oxalate de sodium afin de le rendre incoagulable, ceci pour mesurer le taux de la créatinémie. D'autre part, nous n'avons pas pratiqué de prélèvement à la 9^e heure pour ménager la malade. La quantité d'arginine injectée fut de 1 gr. Les résultats obtenus gardent toute leur valeur, nous les avons inscrits dans le tableau suivant.

TABLEAU N° 7

Heures	SANG			URINES	
	Urée	Créatinine	Chlorémie	Volumes	Urée
Avant Injection	0,33	0,013	0,011	45 cm.	2,5
1 heure après.	0,28	0,013	0,012	60 »	3
3 heures »	0,10	0,012	0,013	60 »	1,50
6 heures »	0,15	0,010	0,020	16 »	5

Considérons les résultats obtenus. Avant l'examen, l'azotémie est au chiffre de 0,33 gr. 0/00, son taux baisse progressivement pour atteindre trois heures après l'injection 0,10 gr. 0/00 ; elle se relèvera ensuite à la sixième heure au taux de 0,15 gr. 0/00.

Nous avons donc dans cette expérience, comme dans la première, une diminution considérable.

La créatininémie diminue aussi mais dans des proportions bien moindres ; par contre, la créatinémie, au lieu de décroître, s'élève du simple au double.

Le volume des urines ne nous montre rien de bien particulier si ce n'est l'oligurie, chose classique chez les cirrhotiques. Quant à l'urée des urines, de même que lors des expériences précédentes, elle subit une diminution assez importante, coïncidant d'ailleurs avec le minimum azotémique.

MEME SUJET (3^e Expérience)

Nous avons par la suite fait un nouvel essai chez cette malade. Nous devons noter qu'une amélioration considérable s'était produite chez elle, sous l'influence du traitement qui avait été instauré.

La technique que nous avons employé n'est pas différente de celle utilisée au cours de l'expérience précédente. Le sang fut oxalaté pour mesurer la créatinémie aux diverses heures qui suivirent l'injection ; de plus, nous avons recherché dans les urines la valeur de l'azote amino-ammoniacal. Voici les chiffres trouvés :

TABLEAU N° 8

Heures	SANG				URINES			
	Urée	Créatine	Créatinine	Volume	Urée	N. amin. Ammoni.	Créatine	Créatinine
Avant Injection	0,25	0,018	0,012	85 cm.	5	0,17	0,60	0,25
3 heures a	0,20	0,02	0,010	100 »	1	0,29	1	0,20
	0,20	0,019	0,010	80 »	6	0,32	0,44	0,20

Dans cette troisième expérience, on remarque tout de suite que le taux de l'urée sanguine est très stable. Sans doute y a-t-il une légère diminution, mais elle est minime, l'azotémie passant de 0,25 gr. 0/00 à 0,20 gr. 0/00, nous ne pensons pas que l'on puisse y attacher une valeur quelconque. Il y a donc une certaine opposition entre les résultats obtenus précédemment et ces derniers. Si l'azotémie reste constante, il n'en est pas de même de l'urée urinaire, qui subit une chute importante. Pensant avoir commis une erreur de technique, nous avons recommencé nos analyses mais les chiffres obtenus étaient indiscutablement exacts. Nous ne sommes pas parvenus à expliquer une chute aussi accentuée.

La créatininémie est inchangée.

La créatine qui, on s'en souvient avait augmenté aux dosages précédents, n'a pas subi de modification.

Le volume des urines est constant, la créatininurie présente des variations qui ne semblent pas être d'un bien grand intérêt.

Quant à l'azote amino-ammoniacal, son étude aurait surtout été intéressante si l'azotémie avait déchu comme cela s'était produit dans les expériences précédentes ; on peut cependant dans le tableau, constater une augmentation.

Enfin, la créatinurie diminue d'environ 20 %.

OBSERVATION N° 2

Elle se rapporte à un homme de 45 ans, K... J..., atteint de cirrhose hypertrophique alcoolique.

Antécédents : Dysenterie au Sénégal en 1926 ; anisme (4 litres par jour). Pas de spécificité, B.W. négatif.

Cirrhose hypertrophique alcoolique, foie dur régulier débordant de trois travers de doigt les fausses côtes ; rate largement percevable.

Epanchement pleural bilatéral (formule de transsudats). Ascite de même nature. Circulation collatérale développée. Pas d'insuffisance hépatique.

Amélioration progressive. Disparition de l'ascite et des œdèmes. Pensant que nous pourrions peut-être améliorer les résultats obtenus, nous avons augmenté la dose d'arginine employée, injectant 1,50 gr. de ce produit par voie sous cutanée. Nous avons inscrit les taux obtenus dans le tableau N° 19.

TABLEAU N° 9

Heures	SANG		URINES	
	Urée	Index tyrosine	Volumes	Urée
Avant	0,30	0,011	50 cm.	7
Injection				
1 heure après	0,20	0,006	160 »	5
3 heures »	0,43	0,004	300 »	6,50
6 heures »	0,50	0,006	125 »	12
9 heures »	0,30	0,003	170 »	9

Nous avons, dans ce dernier cas, recherché si l'index tyrosine des polypeptides du sérum était modifié. Ayant injecté l'arginine une heure après les prélèvements habituels, nous avons effectué nos prises de sang et d'urines 1 h., 3 h., 6 h. et 9 heures après l'injection sous cutanée.

Si nous regardons les résultats obtenus, nous constatons que la valeur de l'azotémie est assez variable, passant de 0,30 gr. à 0,20 gr., puis à 0,50 gr., pour descendre ensuite à 0,30 gr. Il ne semble pas que l'on puisse tirer une conclusion du minimum constaté, car la diminution n'est pas d'une telle importance. L'index tyrosine des polypeptides est abaissé, nous ne pouvons malheureu-

sement en tirer une conclusion sur le mécanisme de la chute de l'azotémie celle-ci n'ayant pas été nette dans cette expérience.

En effet, notre deuxième sujet ne met en évidence qu'une différence de 0,10 gr.

Le volume des urines ne nous montre rien qui vaille la peine d'être signalé. Le taux de l'urée urinaire est sensiblement maintenu à son taux normal.

Si nous comparons les deux malades examinés, on voit qu'il y a une grande différence entre les deux. Tandis que le premier présentait une diminution considérable de son azotémie, le second ne voit celle-ci se modifier que très légèrement.

Il n'est pas impossible que ces variations soient dans une certaine mesure en rapport avec l'importance du trouble fonctionnel hépatique.

OBSERVATION N° 3

M... J..., ferblantier. Cirrhose de Laennec. Ethylisme important. Ascite ponctionnée plusieurs fois. Epreuve de Roche positive. Retard de la coagulation du sang avec mauvaise rétraction du caillot.

Chez ce sujet, nous avons pratiqué notre expérimentation selon la technique habituelle. Dans le sang, nous avons dosé l'index tyrosine des polypeptides, l'urée, la créatinémie et la créatininémie ; ces trois dernières substances étaient également mesurées dans les urines. Voici les divers taux obtenus.

TABLEAU N° 10

Heures	SANG				URINES			
	Urée	Index tyrosine	Créatine	Créatinine	Volume	Urée	Créatine	Créatinin
Avant	0,30	0,05	24	13	70 cm.	22,5	0,66	2
Injection								
1 heure après	0,30	0,08	19	21				
3 heures »	0,30	0,05	19	21				
6 heures »	0,25	0,01	10	28	80 »	19	0,40	1,60
24 heures »	0,20		10	21	150 »	27,5	0,80	2,30

Considérons les résultats obtenus.

L'azotémie dont le taux est normal baisse progressivement, pour atteindre 24 heures après l'injection la valeur de 0,20 gr. 0/00.

L'index tyrosine des polypeptides du sérum après être passé par un maximum, diminue lui aussi légèrement.

La créatinémie voit son taux décroître de plus de la moitié, tandis que la créatininémie double dans le même espace de temps. Dans les urines, les résultats sont moins nets. L'élimination de l'urée, importante avant l'expérience, n'est pas beaucoup modifiée ; la créatinurie diminue à 0,40, il en est de même pour la créatininurie qui passe par un minimum de 1,60.

OBSERVATION N° 4

R... E..., gardien de la paix. Cirrhose de Laennec datant de 6 mois. Ethylisme (3 litres de vin par jour). Ascite, circulation collatérale légère, reflux hépato-jugulaire, rate largement perceptible. Epanchement pleural droit. Hypertension (18-9). Cœur normal. Lacet négatif, coagulation du caillot à type plasmatique, épreuve de Roche positive. Rivalta positif dans les liquides de ponction. B.W. négatif.

Nous avons pratiqué chez ce malade un examen particulièrement complet.

Ayant injecté à cet homme 1,50 gr. d'arginine par voie sous cutanée, nous avons eu les résultats que nous avons inscrit dans le tableau suivant :

TABLEAU N° II

Heures	SANG					URINES			
	Urée	Index tyrosine	Chlorémie	Créatine	Créatinine	Volume	Urée	Créatine	Créatinine
Avant Injection	0,13	0,07	3,46	9	25	20	13	0,50	2
1 heure après	0,13	0,08	3,55	7	30	45	16,5	0,40	2,60
3 heures »	0,18	0	3,56	10	30	80	9	0,40	1,60
6 heures »	0,07	0,06	3,44	8	30	45	7,5	0,3	2
24 heures »	0,17			8	30	510	12,5	0,30	2

Les résultats trouvés sont du plus grand intérêt. Si nous examinons les divers taux d'azotémie, nous voyons que son taux est particulièrement faible, mais il ne varie pas durant toute l'expérience. Le chiffre de 0,07 gr. 0/00 est à remarquer. L'index tyrosine des polypeptides n'a pas pu être mesuré dans les derniers prélè-

vements ; sa valeur est constante dans les autres, sauf dans le troisième où il n'a pu être déterminé. La créatinémie ne varie pas, quant à la créatininémie, elle aussi a un taux constant.

Dans les urines, l'urée passe par un minimum au moment où l'azotémie est elle-même minima. La créatininurie et la créatinurie ne sont ni l'une ni l'autre modifiées.

OBSERVATION N° 5

Cette observation se rapporte à un homme de 29 ans, P... B..., entré à l'hôpital en asystolie. Il avait présenté quelques mois auparavant une hémiplegie gauche rapidement dégressive. On constatait un gros cœur, un bruit de galop, un souffle diastolique de la base ; une tension artérielle de 22 à 20 pour la maxima, 13 pour la minima

Foie débordant de deux travers de doigt, douloureux reflux hépato-jugulaire, subictère, urines rares, albumineuses. C'est dans ces conditions que le 4 février 1939, une injection de 1 gr. d'arginine a été pratiquée. Les résultats en sont reproduits dans le tableau N° 12.

TABLEAU N° 12

Heures	SANG		URINES		
	Urée	Créatinine	Volumes	Urée	Créatinine
Avant Injection	0,57	0,018	111 cm	15	1,30
1 heure après	0,50		110 »	~	0,80
3 heures »	0,45	0,019	110 »	7	1
6 heures »	0,43	0,019			
9 heures »	0,25	0,0195	90 »	4,50	0,85

Si nous considérons les chiffres obtenus, nous constatons que l'urée sanguine décroît de 0,57 0/00 à 0,25 0/00 durant l'expérience.

Alors que le taux de l'azotémie décroît, le taux de la créatinine se maintient à une valeur égale. Le volume des urines reste pratiquement inchangé durant toute l'expérience. L'urée contenue dans l'urine semble avoir diminué. Mais là encore les mêmes objections sont valables. La méthode employée n'étant pas suffisamment précise et d'autre part, la modification n'étant pas d'une grandeur considérable, les 4,50 gr. 0/00 d'urée contenus dans le prélèvement fait 9 heures après l'injection, peuvent correspondre à l'hypoazotémie constatée.

La créatinine de l'urine ne varie pas non plus dans des conditions bien considérables, à peine note-t-on un abaissement du taux à la deuxième prise d'urines.

Ainsi chez ce malade atteint d'asystolie droite avec gros foie et albuminurie, nous relevons une diminution progressive, mais retardée du taux de l'azotémie, qui s'abaisse de 0,57 à 0,25 à la 9^e heure. Ces constatations nous paraissent traduire une déficience notable de la fonction uréopoiétique du foie, la stase rénale et l'oligurie qui en est la conséquence expliquent le retard observé dans l'apparition de l'hypoazotémie provoquée par l'arginine.

OBSERVATION N° 6

Il s'agit ici non plus d'une cirrhose, mais d'un ictère lithiasique chez un homme de 66 ans, ne présentant que des signes assez discrets d'insuffisance hépatique.

Les chiffres que nous avons obtenus se trouvent dans le tableau N° 13.

TABLEAU N° 13

<i>Heures</i>	SANG		URINES	
	<i>Urée</i>	<i>Index tyrosine</i>	<i>Volumes</i>	<i>Urée</i>
Avant Injection	0,22	0,005	175 cm.	4
1 heure après	0,26	0,012	250 »	3
3 heures »	0,39	0,009	110 »	1,50
6 heures »	0,40	0,006	290 »	1,50
9 heures »	0,30	0,007	230 »	3

Il est à noter que la valeur de l'azotémie passe de 0,22 gr. 0/00 à 0,40 gr. 0/00 six heures après l'injection, semblant donner ainsi des résultats inverses de ceux attendus. Contrairement au cas précédent, l'index tyrosine des polypeptides augmente, ce qui tend à prouver que celui-ci n'est pas influencé par l'injection. Le volume des urines ne subit pas de changement intéressant ; l'urée urinaire est à un taux assez faible, et cela même alors que le chiffre de l'azotémie est à son maximum, on peut se demander par ce fait même si ce malade ne présentait pas un trouble de son fonctionnement rénal passé jusque là inaperçu.

Comparons ces résultats avec les précédents, nous voyons que les valeurs de l'azotémie chez ce malade sont très différentes de celles données chez les autres hépatiques étudiés, cependant si l'on sait que ce sujet, quoique présentant un ictère, n'était pas atteint d'une insuffisance hépatique importante, on peut supposer que c'est là que se trouve l'origine de cette modification.



Les résultats que nous a donnés l'injection d'arginine chez les hépatiques sont du plus grand intérêt.

Une femme ayant une cirrhose hypertrophique grave, recevant 1 gr. d'arginine par voie sous cutanée, a présenté un abaissement considérable de son azotémie. Ce fait n'a pas manqué de nous étonner autant par son existence que par sa grandeur.

L'interprétation de cette constatation est difficile, car si on peut concevoir qu'une telle injection, chez un individu ayant une déficience très marquée du foie, ne détermine aucune variation de l'azotémie, on ne voit pas très bien comment celle-ci peut être diminuée. Un homme, ayant le foie gravement lésé, a probablement moins d'arginase qu'un sujet normal, et de ce fait ne pourra transformer l'arginine injectée que beaucoup plus difficilement, l'azotémie ne devrait donc s'élever que très lentement, et dans de faibles proportions. On peut même supposer, si le rein fonctionne normalement et si la déficience hépatique est accentuée, qu'il ne doit pas y avoir de modification. Il semble que la fonction uréopoiétique soit comme passagèrement inhibée ; la quantité d'acide aminé brusquement introduite dans l'organisme bloquerait-elle la dite fonction ? Sans doute voyait-on la créatininémie décroître, tandis que la créatinémie passait du simple au double ; mais ce fait ne s'étant plus jamais reproduit, on ne peut guère lui accorder une valeur.

Quant à l'azote amino-ammoniacal, son étude ne nous a rien appris qui soit digne d'intérêt ; les urines ne montrant en général que des modifications reflétant les changements survenus dans le taux de l'azotémie.



Injection d'Arginine chez les renaux

En même temps que nous entreprenions des recherches chez les hépatiques, nous devions rechercher comment se comportent les sujets à rein déficient, à la suite de l'injection d'arginine.

Si en effet, nous pouvions nous attendre à des résultats intéressants chez les premiers, nous pouvions espérer tout autant chez les sujets dont l'élimination de l'urée se fait mal. Dans ce cas, si la fonction uréopoiétique est normale, l'urée formée à partir de l'arginine doit être retenue dans la circulation, autrement dit le taux de l'azotémie doit croître. Chez les sujets normaux, sa valeur n'est pas modifiée, mais c'est vraisemblablement parce que le rein, fonctionnant normalement, élimine cette urée aussitôt formée.

Nous ne rapporterons nos observations qu'à titre documentaire. Si quelques résultats semblent confirmer notre hypothèse de travail, nous avons eu aussi des faits négatifs. L'interruption apportée à nos études nous a mis dans l'impossibilité de compléter ces recherches, qui seront reprises et poursuivies méthodiquement dès que les circonstances le permettront.

OBSERVATION N° 7

M... B..., Algérois, âgé de 36 ans, est un ancien syphilitique qui entra dans le service le 18 avril 1939, à la suite d'un épisode grippal avec otite suppurée et bronchite. Il présentait des œdèmes, une albuminurie à 10 gr., une tension à 18-8, une azotémie à 0,50. L'amélioration fut rapide et lorsqu'on pratiqua l'injection d'arginine (1 gr.), les œdèmes avaient disparu, l'albuminurie s'était abaissée à 0,50 et 0,25 centigrammes, l'azotémie était normale à 0,30.

Les résultats observés sont reproduits dans le tableau N° 14.

TABLEAU N° 14

Heures	SANG					URINES			
	Urée	Index tyrosine	Créatine	Créatinine	% créatine	Volumes	Urée	Créatine	Créatinine
Avant Injection	0,30	0,004	11	17	3,30	5	8	0,60	0,9
3 heures apr	0,35	0,002	20	25	3,33	635	14,5	0,10	0,3
6 heures »	0,45	0,002	23	27	3,27	335	9,5	0,10	0,3
24 heures »	0,35	0,004	15	30	3,27	2750	14	0,20	1

Chez ce malade qui était au décours d'une néphrite aiguë, le taux de l'azotémie s'est donc élevé dans de faibles proportions après l'injection d'arginine (0,45 au lieu de 0,30).

OBSERVATION N° 8

Le fait suivant est plus démonstratif. Il s'agit d'une femme de 47 ans qui présenta des ictus avec hémiplegie droite et qui avait également des signes de néphrite hypertensive. On avait antérieurement constaté chez elle une azotémie dépassant 1 gr.

Lorsque l'épreuve a été pratiquée, l'azotémie était normale, plutôt basse à 0,20 à jeûn.

Voici les résultats observés.

TABLEAU N° 15

Heures	SANG			URINES	
	Urée	Index tyrosine	Chlorémie	Volumes	Urée
Avant Injection	0,20	0,0158	3,44	41 cm	6,5
1 heure après	0,20	0,017	3,48	100 »	6
3 heures »	0,30	0,020	3,48	80 »	13
6 heures »	0,66	0,018	3,55	175 »	6
9 heures »	0,45		3,50	150 »	10

Les chiffres figurant dans ce tableau sont du plus grand intérêt. Si on regarde le taux de l'azotémie, dans cette expérience, on constate en effet que celui-ci croît dans de fortes proportions, passant de 0,20 gr. 0/00 à 0,66 gr. 0/00, à la quatrième prise de sang.

Ainsi cette femme voit son urée tripler, après une injection de 1 gr. d'arginine seulement.

L'index tyrosique du sérum subit une très légère augmentation, il ne semble pas que l'on puisse y attacher une bien grande valeur. Nous avons également recherché dans cette expérience le taux du chlore du plasma, celui-ci oscille autour de 3,45, 3,50 sans variation. Le volume des urines n'est pas modifié, quant à l'urée urinaire, sa valeur normale, ne nous a montré aucune modification importante du pouvoir éliminateur du rein.

Dans les deux observations suivantes de néphrite chronique avec azotémie élevée, le taux de l'urée du sang n'a pas été modifié par l'injection d'arginine.

OBSERVATION N° 9

Néphrite chronique albuminurique et azotémique.

Le premier sujet que nous avons étudié était un homme adulte âgé de 50 ans atteint depuis de longs mois de néphrite. Il présentait cependant un très léger syndrome de rétention chlorurée. Son azotémie toujours élevée n'a jamais atteint 1 gr. ; par contre, l'albuminurie qu'il présentait oscillait avec des phases de rémission et d'aggravation aux environs de 1 gr. à 1 gr. 50.

Ne sachant si, dans ce cas, une injection d'arginine pouvait provoquer des troubles graves, nous n'avons employé que 0,50 gr. de cet acide aminé dans notre première expérience. Nous avons effectué, comme lors de nos précédentes recherches, des prélèvements 1 h., 3 h., 6 h. et 9 heures après l'injection. Nous avons obtenu les résultats consignés dans le tableau N° 16.

TABLEAU N° 16

Heures	SANG		URINES		
	Urée	Créatinine	Volumes.	Urée	Créatinine
Avant Injection	0,85	0,0197	35 cm.	11	1
1 heure après	0,90	0,0202	180 »	15	0,83
3 heures »	0,80	0,0210	260 »	14,50	1,22
6 heures »	0,70	0,0200	250 »	9,50	0,90
9 heures »	0,85	0,0225	272 »	8	

Si on examine les chiffres inscrits dans ce tableau, on constate tout d'abord pour ce qui est de l'urée sanguine, que l'azotémie a une valeur pratiquement constante. En effet, on ne peut guère considérer comme une augmentation le passage à 0,90 gr. de l'azotémie alors qu'elle était auparavant à 0,85 gr. 0/00.

La créatinine a une valeur inchangée d'un bout à l'autre de l'expérience. L'urée des urines subit, à la fin de nos recherches, une diminution, mais à vrai dire on ne peut guère en tirer une conclusion. Quant à la créatininurie, elle est aussi pratiquement inchangée. Ainsi, dans ce cas de néphrite albuminurique et azotémique, le taux de l'urée ne s'est pas modifié après injection d'arginine. Nous regrettons qu'il ne nous ait pas été possible de pratiquer de nouvelles épreuves de contrôle chez ce malade.

Mêmes résultats négatifs dans l'observation suivante.

OBSERVATION N° 10

Néphrite chronique albuminurique, œdémateuse, hypertensive, azotémique.

B... J..., 50 ans, entre dans le service avec de l'anasarque (œdèmes de la face et des membres, hydrothorax), une albuminurie à 2 gr., une tension artérielle à 17-10, une azotémie à 0,80.

L'épreuve de l'arginine donne les résultats suivants :

TABLEAU N° 17

Heures	SANG		URINES		
	Urée	Créatinine	Volumes	Urée	Créatinine
Avant Injection	0,85	0,197	35 cm.	11	1
1 heure après	0,90	0,0202	180 »	15	0,83
3 heures »	0,80	0,0210	260 »	14,5	1,22
6 heures »	0,70	0,0200	250 »	9,50	0,90
9 heures »	0,85	0,0225	272 »	88	

On le voit, le taux de l'urée sanguine s'est maintenu assez fixe. Il n'a été nullement influencé par l'injection d'arginine.



Conclusions

1) Nous avons cherché à étudier les fonctions hépatiques et rénales à la suite de l'injection expérimentale d'une dose d'arginine ; la dose optima pour cette expérience doit être d'environ 1 gramme.

2) Nous avons recherché les modifications de l'azotémie, de la créatinémie, de la créatininémie, la chlorémie, l'index tyrosine du sérum ; et dans les urines nous avons dosé : l'urée la créatine, la créatinine avant pendant et après l'expérience. La mise en jeu immédiate du mécanisme régulateur, a rendu peu importantes les variations observées ; il ne semble intéressant à retenir que les variations de l'urée.

3) Chez les sujets sains, on peut admettre que l'azotémie ne subit pas de modification dans les conditions de l'expérience ; il en est de même des autres corps dont nous avons au cours de nos expériences recherché le taux ; créatine, créatinine, chlorémie, index tyrosique du sérum pour le sang et les urines.

4) Chez les sujets atteints de cirrhose hépatique, l'azotémie ne s'élève pas en général après l'injection d'arginine ; fait paradoxal il n'est pas rare d'observer au cours de l'expérience une hypoazotémie importante. Il nous apparaît qu'il y a une relation entre cette hypoazotémie et l'importance du trouble fonctionnel hépatique.

5) Dans un cas d'asystolie hépatique, l'hypoazotémie retardée est en rapport avec la stase rénale et l'oligurie.

6) Les quelques faits que nous avons observés semblent confirmer l'idée qui nous avait guidé dans nos recherches ; le taux de l'azotémie s'élève, et parfois dans des proportions importantes (0,20 à 0,66) chez les sujets atteints d'insuffisance rénale avec rétention azotée latente ; ce serait donc une épreuve utile pour mettre en évidence cette rétention azotée en puissance au cours des néphrites dans lesquelles le taux de l'azotémie est normal.

Bibliographie

- ABDERHALDEN (E.) et BAUDZÉ (S.). — Fortgesetzte studien über die Herkunft des kréatins bzw kréatinins in tierischen organismus. Zugleich ein beitrage zum problem des purinstoffwechsel. *Zeitschr. f. exp. med.*, 1930, 69, 561, 575.
- ACROYD (H.) et HOPKINS (F.-G.). — Feeding experiments with deficiencies in the amino-acids supply ; arginine and histidine as précurseurs possible of purines. *Biochem. journ.*, 1916, 10, 551, 576.
- BÉARD (H.H.) et BARNÈS (B.O.). — The influence of feeding proteins, amino-acids and related substances upon créatine, créatinine métabolism. *Journ. of. biol. chem.*, 1931, 94, 49, 70.
- BÉARD, HOWALD (H.) et Thomas S. BOGGÈS. — The effect of parentéral injection of amino-acids and related substances upon créatine formation and storage in the rat. *Bes. ges. physiol. und exp. pharmak.*, 1936, 96, 554.
- BERGMANN (M.) et KOSTER (H.). — Über arginin und seine umwandlung in ornithin. *Zeitschr. f. physiol. chem.*, 1926, 159.
- BROWN et LUCK. — Studies on arginine. Phosphorarginine as possible précurseur of créatine. *Proc. of. the soc. exp. biol. and. med.*, 1932, 39, 713.
- BUNNEY (E.W.) et ROSE (W.C.). — Growth upon diets practically devoid of arginine, with some observation upon se relation of glutamic and aspartic acids to nutrition. *Journ. of biol. chem.*, 1928, 76, 521.
- DAVENPORT (H.W.) et FISHER (R.B.) et WILHELMI (A.E.). — Métabolisme of créatine improved détermination of glycocyamine, improved détermination of arginine. *Biochem. journ.*, 1938, 32, 602, 608.
- DEGAN (G.). — Le rôle de l'arginine et de l'histidine dans la synthèse des corps puriques et créatiniques. *Bull. soc. de chim. biol.*, 1938, 20, 373, 381.
- DENIS (W.) et MINOT (A.S.). — The production of créatinuria in normal addults. *Journ. of biol. chem.*, 1917, 31, 561, 556.
- FÉLIX (K.). — Argininstoffwechsel. *Zeitschr. f. angew. chem.*, 1928, 41, 1127.

- FISHER (R.A.) et WILHELMI (A.E.). — Metabolism of créatine ; conversion of arginine into créatine in insolated rabbit heart. *Biochem. journ.*, 1937, 31, 1136, 1156.
- FONTÈS (G.) et REIGERT (A.). — La contraction de la patte isolée de grenouille fait-elle de l'urée-aux dépens des acides aminés : alanine et arginine ? *Compte rendu de soc. de biol.*, 1934, 116, 76, 79.
- GAROT (L.). — L'excrétion des corps créatiniques au cours de l'inanition protéique. *Arch. int. de physiol.*, 1927, 29, 55, 64.
— L'élimination des corps créatiniques en fonction de la rétention azotée au cours de croissance. *Arch. int. de physiol.*, 1927, 29, 65, 71.
— L'influence des protides exogènes sur l'excrétion des corps créatiniques chez le nourrisson. *C. R. Soc. biol.* 1929, 101, 1159, 1160.
— L'excrétion des corps créatiniques chez le nourrisson sain. *C. R. soc. biol.*, 1929, 101, 1157, 1159.
— Créatinine et inanition protidique chez le nourrisson. *C. R. Soc. biol.*, 1929, 101, 1160, 1161.
- GIORGY (R.B.) et TANNHAUSER (S.I.). — Haben histidin und arginin — auf die purinssynthese des wachsenden menschlichen organismus einen einfluss. *Zeitschr. f. physiol. chem.*, 1929, 180, 286, 304.
- GRANT (M.H.) et Christmann LEWIS. — Exogenous arginine as the precursor of créatine in the dog. *Proc. soc. exp. med.*, 1929, 27, 231, 233.
- GROSS (G) et STEENBOCK (H.). — Créatinuria, 2, Arginine and cystine as precursor of créatine. *Journ. of biol. chem.*, 1921, 47, 33, 43.
- GUGGENHEIM (M.). — Les amines biologiques. *Librairie Baillière et fils*, 1934.
- HARDING (V.J.) et YOUNG (E.G.). — Placental feeding and purine metabolism. *Journ. of biol. chem.*, 1919, 40, 227, 242.
- HYDE (E.) et ROSE (W.C.). — Arginine feeding and créatine, créatinine excretion in mann. *Journ. of biol. chem.*, 1929, 84, 535, 541
- JAFFE (M.). — Untersuchungen über die entstehung des kréatins im organismus. *Zeitschr. f. physiol. chem.*, 1906, 48, 430, 468.
- KREBS (H.A.) et HENSELETT (K.). — Untersuchungen über die harnstoffbildung im tierkörper. *Zeitschr. f. physiol. chem.*, 1932, 210, 33, 66.
- LEWIS (H.) et DOISY (E.A.). — Studies in uric-acid metabolism, the influence of high proteins diets on the endogenous uric-acid élimination. *Journ. of biol. chem.*, 1921, 48, 575, 590.

- Mlle MOUROT (G.). — Les produits excrémentiels du catabolisme azoté et leur origine. Les termes ultimes de la dégradation des divers acides aminés. *Bull. de soc. chim. biol.*, 1937, 19, 1209, 1294.
- ROSE (W.C.). — The influence of food ingestion upon endogenous purine metabolism. *Journ. of biol. chem.*, 1921, 48, 575, 590.
- ROSE (W.C.) et BARTLETT (H.L.). — The alleged exogenous origin of urinary créatine in the protein of the diet. *Journ. of biol. chem.*, 1918, 34, 601, 612.
- ROSE (W.C.) et COOK (K.G.). — The relation of histidine and arginine to créatine and purine metabolism. *Journ. of biol.*, 1925, 64, 325.
- STEWART (C.P.). — Studies on the metabolism of arginine and histidine. — I. Arginine and histidine as precursors of purines. *Biochem. journ.*, 1925, 19, 266.
— Studies on the metabolism of arginine and histidine. — II. Arginine and histidine as precursors of purines. *Biochem. journ.*, 1925, 19, 101.
- TERROINE (E.F.). — Le métabolisme de l'azote, dépenses, besoins, couverture. *La presse universitaire de France*, 1933.
- TERROINE (E.F.) et DANMANVILLE (P.). — Contribution à la connaissance de la physiologie de la créatine et de la créatinine. III. L'excrétion de la créatine et de la créatinine dans le métabolisme exogène de l'azoté en fonction de la valeur biologique des matières protéiques. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1932, 14, 68, 84.
- TERROINE (E.F.), GIAJA (A.) et BAYLE (L.). — La formation de la créatine et des corps puriques au cours de la dégradation des matières protéiques exogènes. *Bull. soc. chim. biol.*, 1932, 14, 900, 905.
- TERROINE (E.F.) et MOUROT (G.). — L'allantoïne et les corps puriques de l'urée de mammifères proviennent-ils partiellement de la dégradation des substances protéiques ? *Bull. soc. chim. biol.*, 1931, 13, 94, 109.
- THOMPSON (W.H.). — The métabolism of arginine, 3, paper. Arginine and créatine formation. *Journ. of physiol.*, 1917, 51, 111, 153.
- WANG (C.C.), HAWKS (J.E.), HANDDESTUN (B.), WOOD (A.A.) et SMITH. — The influence of high and low protéin diet on the basal métabolism and the chemistry of blood and urine in normal women. *Journ. of nutr.* 1930, 3, 79, 98.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Lu et approuvé
Le Président de Thèse :
OLMER

Vu et approuvé
Le Doyen :
Lucien CORNIL.

Vu et permis d'imprimer :
le 16 Décembre 1939

Le Recteur :
GAU.

